

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



PHAN THỊ MINH NGỌC

**NGHIÊN CỨU MỘT SỐ CHỈ SỐ
ĐÔNG MÁU CỦA THAI PHỤ**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2018

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

=====

PHAN THỊ MINH NGỌC

**NGHIÊN CỨU MỘT SỐ CHỈ SỐ
ĐÔNG MÁU CỦA THAI PHỤ**

Chuyên ngành : Sinh lý học

Mã số : 62720107

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

1. GS.TS. Phạm Quang Vinh

2. PGS.TS. Lê Ngọc Hưng

HÀ NỘI - 2018

ĐẶT VẤN ĐỀ

Thai nghén là giai đoạn sinh lý bình thường của người phụ nữ trong lứa tuổi sinh đẻ. Khi có thai cơ thể người phụ nữ có nhiều thay đổi về giải phẫu, sinh lý và sinh hóa để đáp ứng với các tác động do thai và phần phụ của thai gây ra. Hệ thống tuần hoàn máu nói chung và hệ thống đông cầm máu nói riêng cũng có những thay đổi để đảm bảo điều hòa và phát triển của người mẹ và thai nhi. Tuy những biến đổi này có tính chất sinh lý song nó cũng có thể dẫn đến các biến chứng nguy hiểm ảnh hưởng đến sinh mạng của phụ nữ mang thai cũng như thai nhi [1]. Vì vậy việc tìm hiểu đầy đủ những thay đổi của cơ thể người mẹ trong quá trình mang thai, trong đó có các đặc điểm của hệ thống huyết học, sẽ giúp cho quá trình theo dõi thai nghén, xử trí bất thường trong thời kỳ mang thai được kịp thời, chính xác, tạo điều kiện cho thai nhi phát triển khỏe mạnh, an toàn.

Trong sản khoa, cầm máu tốt đóng vai trò cực kỳ quan trọng trong sự thành công của một cuộc sinh nở, giúp giảm thiểu tối đa các tai biến trong sản khoa đặc biệt là băng huyết sau khi sinh. Chảy máu sau đẻ là một biến chứng thường gặp và rất nguy hiểm khi chuyển dạ, trong khi sinh và sau sinh, là nguyên nhân chính gây tử vong cho phụ nữ mang thai. Chảy máu sau đẻ được định nghĩa là chảy máu từ đường âm đạo với thể tích từ 500ml trở lên trong 24 giờ đầu tính từ lúc sinh con [2]. Biến chứng này chiếm tới 30% trong số các nguyên nhân gây tử vong cho phụ nữ mang thai ở châu Phi và châu Á [3]. Tỷ lệ tử vong do xuất huyết sau sinh của phụ nữ mang thai chiếm khoảng 3,4% ở Anh trong giai đoạn 2006-2008 [4] và 11,4% ở Mỹ trong giai đoạn 2006-2010 [5]. Ở Việt Nam, Thái Danh Tuyên khi nghiên cứu các chỉ số đông

cầm máu trong tan máu miễn dịch cũng đã cảnh báo các nhà sản khoa về các rối loạn đông máu thường gặp ở phụ nữ mang thai [6]. Các xét nghiệm đông cầm máu trước sinh từ lâu đã được sử dụng nhằm mục đích giúp điều chỉnh các rối loạn đông máu trước khi sinh, đặc biệt các rối loạn đông máu ở sản phụ có nguy cơ cao như sản phụ bị tiền sản giật và tất cả các phụ nữ mang thai sinh mổ. Xét nghiệm đông cầm máu cũng giúp chẩn đoán và điều trị các biến chứng chảy máu trong và sau khi sinh [7].

Trên thế giới cũng như ở Việt Nam đã có nhiều tác giả như Liu XH, Jiang YM, Shi H và cộng sự [8], Cerneca F, Ricci G, Simeone R [9], Boehlen F và CS [10], Đoàn Thị Bé Hùng (2007) [11], Trần Thị Khảm (2008) [12], Hoàng Hương Huyền (2010) [7] nghiên cứu đặc điểm đông máu ở phụ nữ có thai. Tuy nhiên, các nghiên cứu của các tác giả nói trên dừng lại nghiên cứu đông máu của một thai kỳ. Các nghiên cứu mô tả đầy đủ sự biến đổi các chỉ số đông cầm máu trong toàn bộ thời kỳ mang thai lại chưa được thực hiện. Đặc biệt, các nghiên cứu có giá trị dự báo của một số biến đổi các chỉ số xét nghiệm đông cầm máu trong suốt thời kỳ thai nghén và diễn biến sinh nở vẫn chưa được đề cập. Để góp phần làm rõ vấn đề này, chúng tôi tiến hành đề tài: **“Nghiên cứu một số chỉ số đông máu của phụ nữ mang thai”** với các mục tiêu sau:

- 1. Mô tả đặc điểm một số chỉ số đông máu của phụ nữ mang thai qua các thai kỳ.*
- 2. Mô tả diễn biến một số chỉ số đông máu qua các thai kỳ và mối tương quan với một số đặc điểm của phụ nữ mang thai.*

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Sinh lý quá trình cầm máu

Cầm máu là những cơ chế nhằm hạn chế hoặc ngăn cản sự mất máu khi thành mạch bị tổn thương. Có nhiều cơ chế tham gia vào quá trình cầm máu hay người ta gọi là các giai đoạn cầm máu. Có ba giai đoạn của quá trình cầm máu là *giai đoạn cầm máu thì đầu* (bao gồm cơ chế co mạch tại chỗ và tạo nút tiểu cầu), *giai đoạn đông máu huyết tương* và *giai đoạn tiêu sợi huyết* (bao gồm co cục máu đông và tan cục máu đông).[13, 14]

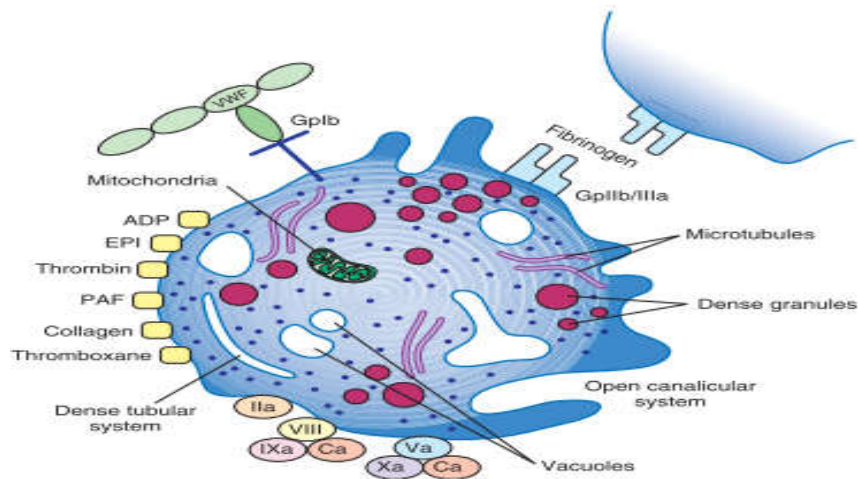
1.1.1. Giai đoạn cầm máu thì đầu

Có hai cơ chế tham gia giai đoạn cầm máu ban đầu gồm co mạch tại chỗ và tạo nút tiểu cầu.

1.1.1.1. Các yếu tố tham gia trong quá trình cầm máu thì đầu

***Mạch máu:** Về tổ chức học, nói chung mạch máu được tạo thành bởi 3 lớp vỏ đồng tâm gồm lớp nội mạc mạch máu, lớp dưới nội mạc, và lớp ngoại mạc [14].

*** Tiểu cầu:** Vùng ngoại vi của tiểu cầu gồm màng bào tương, hệ thống ống dẫn bề mặt, và hệ thống ống dẫn đậm đặc. Vùng bào tương của tiểu cầu có chứa nhiều protein giúp tiểu cầu thay đổi hình dạng, mọc giả túc, di động và tiết các hạt. Hai protein chính của hệ thống co rút là actin và myosin. Các hạt nội tiểu cầu gồm hạt đặc chứa can xi cũng như serotonin và các hạt nucleotid. Các hạt α chứa nhiều protein. Các protein huyết tương được chứa nhiều trong hạt α là protein dính (fibrinogen, yếu tố von Willebrand, fibronectin, thrombospondin), các protein đông máu (fibrinogen, yếu tố V) và các protein tiêu fibrin (ức chế hoạt hóa plasminogen, PAI-1). [14]



Hình 1.1: Sơ đồ cấu trúc tiểu cầu

***Các protein bám dính:** Yếu tố von Willebrand (vWF) là glycoprotein trọng lượng phân tử cao. Yếu tố này được sinh ra ở tế bào nội mạc (70%) và mẫu tiểu cầu (30%), nó được tích trữ trong các tế bào nội mạc và trong các hạt α của tiểu cầu. vWF tuần hoàn trong huyết tương liên kết với yếu tố VIII. vWF đảm bảo cho tiểu cầu dính với tổ chức dưới nội mạc [15].

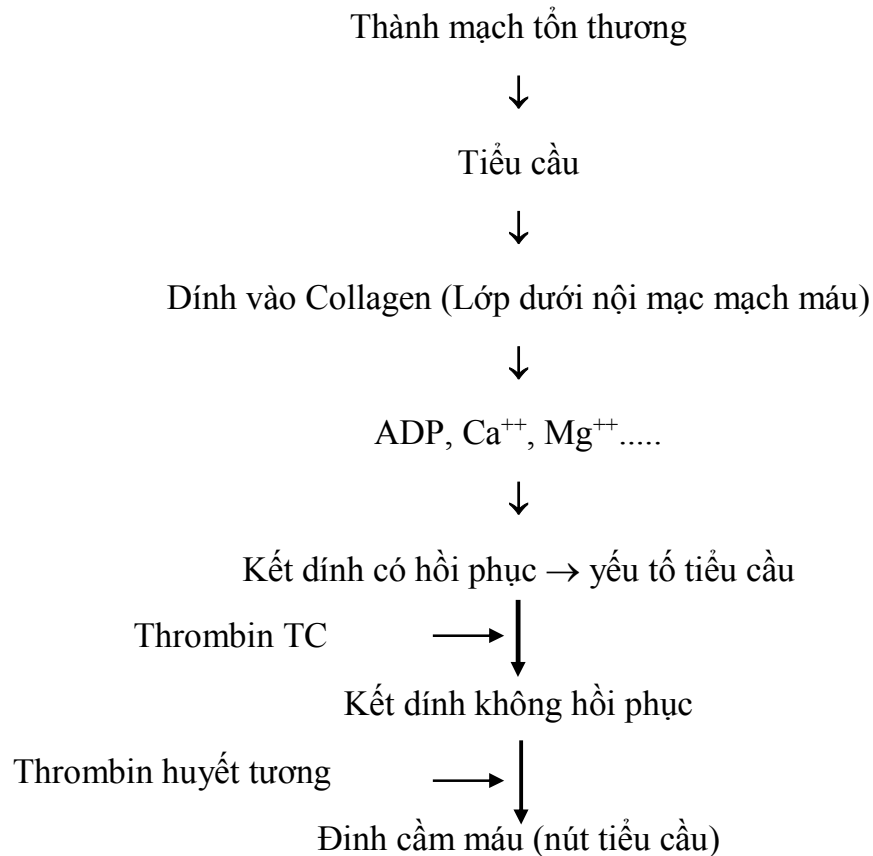
* **Fibrinogen:** Là chất trung gian chính cho sự ngưng tụ tiểu cầu (NTTC), fibrinogen tạo “cầu nối” giữa hai tiểu cầu bằng cách gắn lần lượt trên các glycoprotein IIb/IIIa. [14]

1.1.1.2. Cơ chế cầm máu thì đầu

Xảy ra ngay khi thành mạch bị tổn thương, lớp dưới nội mạc bị bộc lộ. Tiểu cầu dính vào lớp dưới nội mạc với sự có mặt của vWF và receptor GPIb trên bề mặt tiểu cầu.

Tiểu cầu dính vào tổ chức dưới nội mạc, chúng giải phóng ra các sản phẩm ADP, serotonin, epinephrine và các dẫn suất của prostaglandin, đặc biệt là thromboxan A₂. Một số sản phẩm này thúc đẩy quá trình ngưng tụ tiểu

cầu. Các tiểu cầu dính vào nhau, kết quả là hình thành nút tiểu cầu mà bắt đầu là sự kết dính tiểu cầu vào lớp dưới nội mạc. Nút tiểu cầu nhanh chóng lớn lên về mặt thể tích và sau một vài phút hoàn thành nút tiểu cầu chỗ mạch máu bị tổn thương. Đây là quá trình phức tạp với phản ứng co mạch, kết dính tiểu cầu, phản ứng giải phóng, ngưng tập tiểu cầu và làm hoạt hóa quá trình đông máu.



Hình 1.2: Sơ đồ giai đoạn cầm máu thì đầu [14]

1.1.2. Giai đoạn đông máu huyết tương

1.1.2.1. Các yếu tố tham gia đông máu huyết tương

Bảng 1.1: Các yếu tố tham gia đông máu huyết tương[15]

Yếu tố đông máu	Chức năng	Nơi sản xuất	Nửa đời sống
I (fibrinogen)	Cơ chất	Tế bào gan Mẫu tiêu cầu	90 giờ
II (prothrombin)	Zymogen	Tế bào gan	60 giờ
V (proaccelerin)	Đông yếu tố	Tế bào gan Mẫu tiêu cầu	12 – 36 giờ
VII (proconvertin)	Zymogen	Tế bào gan	4 – 6 giờ
VIII (yếu tố chống hemophilia A)	Đông yếu tố	Tế bào gan	12 giờ
IX (yếu tố chống hemophilia B)	Zymogen	Tế bào gan	24 giờ
X (yếu tố Stuart)	Zymogen	Tế bào gan	24 giờ
XI (yếu tố Rosenthal)	Zymogen	Tế bào gan	40 giờ
XII (hageman)	Zymogen	Tế bào gan	48 – 52 giờ
XIII (yếu tố ổn định sợi huyết)	Zymogen	Tế bào gan	3 – 5 ngày
Prekallikrein (yếu tố fletcher)	Zymogen	Tế bào gan	48 – 52 giờ
HMWK - Kininogen trọng lượng phân tử cao (yếu tố fitzgerald)	Đông yếu tố	Tế bào gan	6,5 ngày

1.1.2.2. Các nhóm yếu tố tham gia đông máu huyết tương.[13-15]

- Nhóm yếu tố tham gia vào giai đoạn đầu (giai đoạn tiếp xúc) được gọi chung là các yếu tố tiếp xúc, đó là yếu tố XI, XII, prekallikrein, và kininogen trọng lượng phân tử cao. Các yếu tố thuộc nhóm này có đặc tính không phụ thuộc vitamin K khi tổng hợp, không phụ thuộc Ca^{++} trong quá trình hoạt hóa, ổn định tốt trong huyết tương lưu trữ và là những yếu tố bền vững.

- Nhóm prothrombin gồm các yếu tố II, VII, IX, và X. Đây là các yếu tố phụ thuộc vitamin K khi tổng hợp, cần có Ca^{++} trong quá trình hoạt hóa.

- Nhóm fibrinogen gồm các yếu tố I, V, VIII và XIII. Thrombin có tác dụng qua lại với tất cả các yếu tố này. Các yếu tố trong nhóm fibrinogen bị tiêu thụ trong quá trình đông máu, riêng yếu tố V và yếu tố VIII còn bị mất hoạt tính trong huyết tương lưu trữ.

- Yếu tố tổ chức: sự tiếp xúc của máu với tổ chức dập nát sẽ phát động quá trình đông máu, chất khởi phát là một lipoprotein được gọi là TF (tissue factor, yếu tố tổ chức) hay thromboplastin ngoại sinh. TF không có hoạt tính men nhưng tác động như một đồng yếu tố trong hoạt hóa yếu tố VII và X.

- Ion can-xi: ion can-xi tạo thuận lợi cho các protein phụ thuộc vitamin K kết hợp với phospholipid.

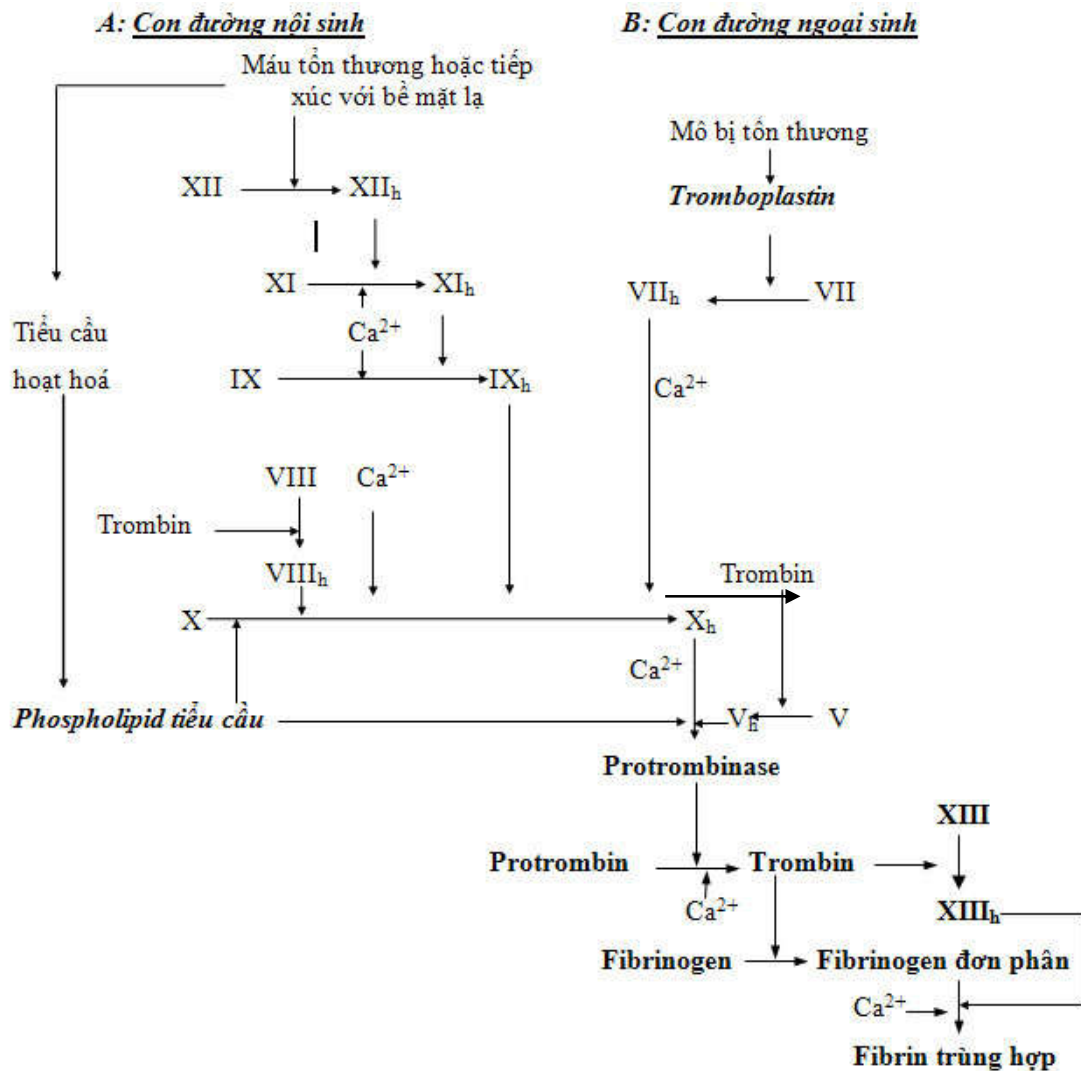
1.1.2.3. Giai đoạn đông máu huyết tương

Quá trình đông máu huyết tương có thể chia thành 3 thời kỳ:

- Hình thành thromboplastin hoạt hóa (phức hợp prothrombinase) bằng 2 con đường nội sinh và ngoại sinh.

- Hình thành thrombin

- Hình thành fibrin



Hình 1.3: Sơ đồ giai đoạn đông máu huyết tương [14]

*** Hình thành thromboplastin hoạt hóa**

- Theo con đường nội sinh:

Là con đường có sự tham gia của đa số các yếu tố đông máu và theo quy luật diễn tiến mở rộng, do vậy mà rất cơ bản và bền vững.

Khi thành mạch bị tổn thương các sợi collagen được bộc lộ, bề mặt các sợi cơ này mang điện tích âm sẽ gắn và cố định các yếu tố XII, prekallikrein,

HMWK, XI vào. Ngay sau khi gắn các yếu tố này được hoạt hoá để tạo yếu tố XIIa, tiếp đó là sự tác động của XIIa để chuyển XI → XIa, nhờ có XIa mà yếu tố IX → IXa. Yếu tố X được hoạt hóa với sự tham gia của một phức hợp bao gồm yếu tố XIa, đồng yếu tố VIIIa, Ca^{++} và phospholipid của tiểu cầu. Giai đoạn này còn có sự hiệp lực của con đường đông máu ngoại sinh. Yếu tố VIIa không chỉ tác dụng enzym lên yếu tố X mà còn có khả năng hoạt hóa yếu tố XI tạo nên mối liên hệ giữa đường đông máu nội và ngoại sinh.

- Theo con đường ngoại sinh

Yếu tố tổ chức (các lipoprotein từ tổ chức bị tổn thương, TF) hoạt hóa yếu tố VII, yếu tố này cùng với ion can-xi trực tiếp hoạt hóa yếu tố X.

Tổ chức tổn thương, các chất hoạt hóa của tổ chức hoạt hóa đông máu đi đến hình thành fibrin sẽ thúc đẩy nhanh con đường đông máu nội sinh bằng sự hoạt hóa đồng yếu tố VIII và đồng yếu tố V.

*** Hình thành thrombin**

Thromboplastin nội và ngoại sinh hoạt hóa tác động chuyển prothrombin thành thrombin

Thrombin đóng vai trò quan trọng trong các phản ứng của quá trình đông máu. Thrombin hoạt hoá nhiều cơ chất, tác động vào nhiều khâu của quá trình đông máu với mục đích chủ yếu là tạo thành fibrin như:

- Chuyển fibrinogen thành fibrin.
- Hoạt hoá nhằm làm tăng tốc độ hình thành chính nó.
- Hoạt hóa yếu tố XIII để ổn định sợi huyết.
- Hoạt hóa yếu tố VIII, V nhằm làm gia tăng sự hình thành yếu tố Xa bằng cả 2 con đường nội và ngoại sinh.

- Thêm nữa, thrombin tác động lên tế bào bằng cách cố định lên tế bào và hoạt hóa chúng như hoạt hóa tiểu cầu, kích thích tế bào nội mạc sản xuất ra prostacyclin ức chế chất hoạt hóa plasminogen do nội mạc sản xuất và tăng sự phát triển tế bào do nội tiết tố sinh trưởng đặc hiệu, nó kích thích tăng sinh tế bào non (fibroblast).

****Hình thành mạng lưới fibrin***

Thrombin tác động thủy phân fibrinogen thành fibrinopeptid A và B. Như vậy, fibrinogen được chuyển thành fibrin-monomer; với sự thay đổi về điện tích và xuất hiện các lực hút tĩnh điện, fibrinmonomer thành fibrin polymer.

Yếu tố XIII được hoạt hóa bởi thrombin và có ion Ca^{++} đã làm ổn định fibrin polymer nhờ các liên kết đồng hóa trị giữa các sợi fibrin. Fibrin được ổn định có đặc tính cầm máu nghĩa là có khả năng bịt vết thương ở thành mạch làm ngưng chảy máu. Cục sợi huyết là những khối gel hóa được tạo thành bởi lưới fibrin có đường kính khoảng 1 micromet. Mạng lưới này bao bọc hồng cầu, bạch cầu, nhất là tiểu cầu. Một protein tiểu cầu là actomyosin sẽ tác động làm cục máu co lại.

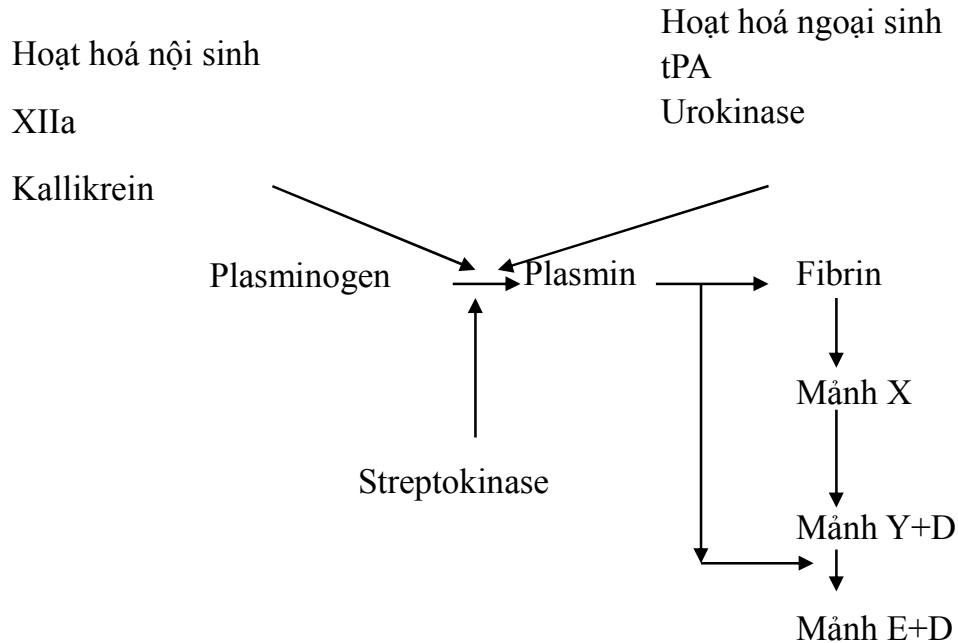
1.1.3. Giai đoạn tiêu sợi huyết

Mục đích cơ bản của giai đoạn này là làm tan fibrin trả lại sự thông thoáng của thành mạch bao gồm hai quá trình: co cục máu đông và tan cục máu đông (tiêu sợi huyết).

- Co cục máu đông: Ít phút sau khi cục đông được hình thành, nó bắt đầu co lại và giải phóng huyết thanh. Tiểu cầu hoạt hóa thrombosthenin làm co các gai tiểu cầu đang gắn vào fibrin khiến cục đông bị ép lại. Sự co cục

máu được hoạt hóa bởi thrombin và ion canxi. Hiện tượng co cục máu đông giúp kéo các bề mặt vết thương lại làm lòng mạch được mở rộng trở lại, kích thích sự sửa chữa vết thương và làm tan cục máu đông.

- Tan cục máu đông (tiêu sợi huyết):



Hình 1.4: Sơ đồ giai đoạn tiêu sợi huyết [14]

Quá trình tiêu fibrin xảy ra ngay khi hình thành nút cầm máu. Ở giai đoạn này, plasminogen (dạng không hoạt động) được hoạt hoá để trở thành dạng hoạt động (plasmin), nó được phóng thích từ thành mạch (hoạt hóa nội sinh) hoặc tổ chức (hoạt hóa ngoại sinh). Có ba chất hoạt hoá plasminogen chính của hệ thống tiêu sợi huyết, đó là tPA (chất hoạt hoá plasminogen tổ chức), urokinase và yếu tố XIIa.

Plasmin hình thành có khả năng phân hủy fibrinogen, fibrin và một số yếu tố đông máu khác như yếu tố VII, phản ứng tiêu sợi huyết sinh lý được

khu trú tại nơi có nút cầm máu và hệ quả là nút cầm máu tạo nên bởi mạng fibrin của quá trình đông máu huyết tương được tiêu hủy để trả lại sự lưu thông của mạch máu tại vị trí mạch máu bị tổn thương.

Quá trình tiêu sợi huyết được kiểm soát bởi những chất có tính ức chế các yếu tố hoạt hoá plasminogen và những chất làm bất hoạt plasmin. Nhờ đó mà ngăn ngừa được sự mất fibrinogen và những yếu tố đông máu khác.

1.1.4. Các chất ức chế đông máu sinh lý

Sự tương tác của tiểu cầu và các yếu tố đông máu nhằm mục đích cầm máu ở những vết thương thành mạch nhưng có thể gây ra tắc mạch. Sự đông máu không cần thiết trong tuần hoàn được ngăn ngừa bằng một hệ thống tự vệ: một mặt nếu các yếu tố đông máu được hoạt hóa tại chỗ sẽ bị pha loãng và bị gan đào thải, mặt khác có những chất ức chế huyết tương sẽ cản trở đông máu bằng cách bất hoạt các yếu tố đã được hoạt hóa hoặc làm thoái hóa các đồng yếu tố của phản ứng enzym. Vai trò của gan trong việc chống tắc mạch chưa được rõ ràng nhưng tầm quan trọng của một số chất ức chế sinh lý trong vấn đề này không thể phủ nhận. Nếu thiếu hụt một trong những chất đó có thể gây ra tắc mạch.

Các chất ức chế đông máu:

- Nhóm thứ nhất: gồm các chất ức chế serin protease, những chất này tạo thành phức hợp với các enzym đông máu. Nhóm này gồm anti- thrombin III (AT III), đồng yếu tố II của heparin, α - macroglobulin, α 1- antitrypsin.

- Nhóm thứ hai bao gồm 2 protein huyết tương (Protein C và Protein S) và một protein màng là thrombomodulin. Protein S là đồng yếu tố của Protein C, khi có mặt của Protein S sẽ làm tăng tác dụng của Protein C. Hệ thống

protein này can thiệp bằng cách làm bất hoạt hai đồng yếu tố Va, VIIIa. Điều hoà Protein C hoạt hoá qua vai trò của chất PCI (Protein C Inhibitor) và α_1 -antitrypsin.

1.2. Một số xét nghiệm đông máu và ý nghĩa lâm sàng

1.2.1. Đếm số lượng tiểu cầu

Có rất nhiều phương pháp đếm số lượng tiểu cầu với các loại dung dịch và cách tính kết quả khác nhau, tuy nhiên hiện nay phổ biến là đếm bằng máy với các ưu điểm là chính xác hơn, đặc biệt khi số tiểu cầu rất thấp. Tuy nhiên, số lượng tiểu cầu là chỉ số rất dễ bị ảnh hưởng do điện trở, do dung dịch đếm, do sự trục trặc của bộ phận rửa...

Đánh giá kết quả: Số lượng tiểu cầu bình thường là 150-400G/l

Số lượng tiểu cầu giảm khi kết quả dưới < 150G/l. Giảm số lượng tiểu cầu gặp trong trường hợp xuất huyết giảm tiểu cầu có nguyên nhân miễn dịch, suy tủy xương, lơ-xe-mi cấp, sốt xuất huyết, sau tia xạ hoặc sau hóa trị liệu, phụ nữ mang thai, đông máu nội mạch lan tỏa...

Số lượng tiểu cầu tăng khi kết quả > 400G/l. Tăng số lượng tiểu cầu gặp chủ yếu trong hội chứng tăng sinh tủy, tăng tiểu cầu tiên phát, xơ tủy vô căn, đa hồng cầu tiên phát...

1.2.2. Thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa (APTT: Activated Partial Thromboplastin Time)

Nguyên lý: Xét nghiệm APTT là thời gian phục hồi calci của một huyết tương nghèo tiểu cầu mà trong đó đã có sẵn cephalin và kaolin. Cephalin có tác dụng như yếu tố 3 tiểu cầu. Kaolin có tác dụng thống nhất hoạt độ của sự tiếp xúc máu với các bề mặt (ống nghiệm, thủy tinh), nhờ đó mà hoạt hóa

được huyết tương trong khi thực hiện phép đo, đồng thời cũng giúp cho việc đọc kết quả được dễ hơn. Do hạn chế được những nhược điểm như các xét nghiệm thời gian Howell và thậm chí cả thời gian cephalin nên đây là một xét nghiệm rất tốt, có độ chính xác cao, có khả năng lặp lại, khả năng phát hiện những bất thường đông máu nội sinh kín đáo. APTT rút ngắn phản ánh tình trạng tăng hoạt hoá đường đông máu nội sinh. để đánh giá các yếu tố đông máu theo con đường nội sinh.

Đánh giá kết quả:

+ $r = \text{APTT bệnh (giây)} / \text{APTT chứng (giây)}$. Bình thường: 0,8- 1,25.

+ APTT kéo dài gặp trong trường hợp rối loạn đường đông máu nội sinh do thiếu hụt bẩm sinh yếu tố VIII, IX, XI hoặc mắc phải do tăng tiêu thụ các yếu tố đông máu trong đông máu nội mạch rải rác, có chống đông lưu hành, suy tế bào gan, điều trị thuốc chống đông, heparin...

1.2.3. Thời gian prothrombin (Prothrombin Time: PT) (thời gian Quick)

Nguyên lý: PT là thời gian đông của huyết tương đã được chống đông bằng natri citrat sau khi cho vào một lượng thromboplastin tổ chức và một nồng độ calci tối ưu. Xét nghiệm này đánh giá toàn bộ các yếu tố của quá trình đông máu ngoại sinh (các yếu tố II, V, VII, X)

Đánh giá kết quả:

+ PT% bình thường: 70- 140%.

+ Tỷ lệ phức hợp prothrombin giảm trong các trường hợp rối loạn đường đông máu ngoại sinh do giảm nồng độ các yếu tố phức hệ prothrombin.

Xét nghiệm này nhạy nhất với sự thiếu hụt prothrombin. Giảm tổng hợp các yếu tố phức hệ prothrombin thường gặp khi suy giảm tế bào gan, thiếu

vitaminK, do tiêu thụ trong đông máu nội mạch rải rác, giảm sợi huyết nặng, đang điều trị chống đông dạng dẫn xuất coumarin.

1.2.4. Định lượng fibrinogen

Nguyên lý: với một lượng thừa thrombin, thời gian đông của mẫu huyết tương pha loãng sẽ tương quan trực tiếp với nồng độ fibrinogen.

Đánh giá kết quả: Đối chiếu với thời gian đông của mẫu đo với Hình chuẩn được cung cấp kèm theo lô thuốc thử để tính nồng độ fibrinogen của mẫu đo.

+ Nồng độ fibrinogen bình thường: 2-4g/l.

+ Nồng độ fibrinogen giảm: <2g/l.

+ Nồng độ fibrinogen tăng: >4g/l.

Fibrinogen là yếu tố đóng vai trò quan trọng trong đông cầm máu. Trong giai đoạn cầm máu ban đầu, Fibrinogen cần thiết cho sự dính và ngưng tập tiểu cầu. Các phản ứng trong dòng thác đông máu đều đi đến mục đích cuối cùng là chuyển fibrinogen thành fibrin để tạo nút cầm máu bền vững. Tăng fibrinogen là một bằng chứng tồn tại tình trạng viêm nhiễm, tổn thương mạch máu và chính những tổn thương này làm tăng cường hoạt hoá tiểu cầu, tăng hoạt hoá đường đông máu nội sinh và ngoại sinh.

Các chỉ số nêu trên được gọi là các xét nghiệm đông máu vòng đầu (first line coagulation test) thường được dùng để thăm dò chức năng đông cầm máu, dựa trên thay đổi của các chỉ số này để chỉ định các xét nghiệm thăm dò tiếp theo để xác định vấn đề liên quan đến đông máu của người bệnh. [16]

1.2.5. Định lượng hoạt tính các yếu tố đông máu II, V, VII, X.

Nguyên lý: Dựa trên nguyên lý tiến hành xét nghiệm PT. Làm xét nghiệm PT sau khi cung cấp đầy đủ các thành phần, yếu tố cần thiết, trừ yếu tố cần định lượng. Trong điều kiện như vậy, PT phụ thuộc vào nồng độ yếu tố kiểm tra.

Đánh giá kết quả: bình thường nồng độ các yếu tố đông máu nằm trong khoảng 60 – 140% so với mẫu huyết tương bình thường.

Các yếu tố II, V, VII, X là những yếu tố tham gia đông máu theo con đường ngoại sinh và hầu hết được tổng hợp tại gan, trừ yếu tố V được tổng hợp ở gan, mẫu tiểu cầu và nội mạc mạch máu. Tăng hoạt tính các yếu tố này gây nên một tình trạng tăng đông máu do tăng hoạt hoá đông máu theo con đường ngoại sinh.

1.2.6. Định lượng hoạt tính các yếu tố đông máu VIII, IX, XI, XII.

Nguyên lý: Dựa trên tiến hành xét nghiệm APTT: Làm xét nghiệm APTT sau khi cung cấp đầy đủ các thành phần, yếu tố cần thiết, trừ yếu tố cần định lượng.

Đánh giá kết quả: Bình thường nồng độ các yếu tố VIII, IX nằm trong khoảng 50% đến 180% so với mẫu huyết tương bình thường.

Các yếu tố VIII, IX, XI, XII đóng vai trò quan trọng trong đường đông máu nội sinh và thường được sử dụng để đánh giá tình trạng đông máu của con đường này. Tăng hoạt tính các yếu tố này phản ánh tình trạng tăng hoạt hoá đông máu con đường nội sinh.

1.3. Các giai đoạn của thai kỳ và những đáp ứng của cơ thể người mẹ khi thai

1.3.1. Các giai đoạn của thai kỳ

Người ta tính thời điểm bắt đầu của thai nghén dựa vào ngày đầu của kỳ kinh cuối hoặc kết quả của siêu âm thai trong vòng 12 tuần đầu.

Nếu tính chu kỳ kinh bình thường của phụ nữ là 28 ngày, ngày được thụ tinh là ngày thứ 14 của chu kỳ thì giai đoạn thai nghén bình thường là từ 37 – 42 tuần. Giai đoạn thai nghén này được chia làm ba quý, mỗi quý là ba tháng. Quý I tính từ khi bắt đầu hình thành phôi thai đến khi thai dưới 14 tuần. Quý

II từ tuần thứ 14 đến hết tuần thứ 28 của thai kỳ. Quý III: Từ tuần thứ 29 đến tuần thứ 40 của thai kỳ [17], [18].

1.3.2. Những thay đáp ứng của cơ thể người mẹ khi mang thai

Để đảm bảo cho thai nhi được nuôi dưỡng và phát triển bình thường, cơ thể người mẹ phải có sự những thay đổi nhất định. Đó là những đáp ứng của cơ thể người mẹ khi mang thai, nhằm thích nghi với sự phát triển của thai nhi, đồng thời chuẩn bị sẵn sàng cho cuộc sinh nở và nuôi con bằng sữa mẹ sau này. Hầu như các cơ quan, tổ chức trong cơ thể phụ nữ mang thai (PNMT) đều diễn ra sự thay đổi ngay sau khi thai nhi được hình thành, tuy nhiên, trong khuôn khổ của luận án, chúng tôi chỉ trình bày một số thay đổi có liên quan đến quá trình đông cầm máu.

1.3.2.1. Đáp ứng về nội tiết

Có nhiều thay đổi về nội tiết nhưng quan trọng nhất là sự thay đổi của các hormon do hoàng thể (giai đoạn đầu) và do rau thai sản xuất để đảm bảo sự phát triển của thai nhi trong cơ thể mẹ. Các hormon gây nên nhiều thay đổi do rau thai sản xuất bao gồm: hormon hướng sinh dục rau thai (human chorionic gonadotropin - hCG), kích nhũ tố rau thai (human placental lactogen - hPL), prolactin, progesteron và estrogen. Ngoài ra còn các hormon khác do rau thai sản xuất như Human Chorionic Somatomammotropin (hCS), human growth hormon (hGH-N và hGH-V), và prolactin (hPRL) là những hormon có vai trò quan trọng cho sự phát triển và lớn lên của thai nhi [19]; hormon leptin có vai trò trong tích tụ mỡ và đồng hóa insulin [20], corticotropin-releasing hormon tham gia vào chuyển dạ [21], Neuropeptide Y gây tăng huyết áp thai nghén [22]; Inhibin, Activin, và Follistatin tham gia tăng bài tiết FSH [23].

Trong giai đoạn đầu của thai kỳ nguồn hormon chủ yếu có nguồn gốc từ bà mẹ. Sau ba tháng đầu thai nhi đã bắt đầu sản xuất ra những hormon của tuyến giáp trạng, hormon hướng tuyến yên, các steroid sinh dục. Cuối tháng thứ ba, rau thai đã sản xuất ra một số lượng lớn progesteron.

Đôi khi một hormon có thể do nhiều nguồn sản sinh ra như estriol có nguồn gốc từ do bà mẹ, rau thai và thai nhi. Khi thai nhi phát triển không bình thường thì sẽ có chỉ số nội tiết vượt khỏi giới hạn bình thường, các bất thường này có thể là một dấu hiệu chỉ điểm cho bệnh lý của người mẹ khi mang thai.

- Progesteron

Progesteron là hormon D-4,3-ketosteroid chứa 21 carbon. Khi có thai progesteron được sản sinh bởi hai nguồn chính: bởi hoàng thể bài tiết đến tuần thứ 7, tuần thứ 8; sau đó được sản xuất bởi rau thai cho đến tận lúc đẻ [24]. Hoàng thể bắt đầu chuyển giao cho rau thai sản xuất progesteron từ tuần thứ 6, đến tuần thứ 9 thì nguồn progesteron từ hoàng thể có ý nghĩa không đáng kể. Nồng độ progesteron giảm thoáng qua trong khoảng tuần thứ 7 đến tuần thứ 8, đó là thời điểm chuyển giao giữa hoàng thể cho rau thai trong việc sản xuất progesteron và chỉ xảy ra trong khoảng 1 ngày. Nồng độ progesteron tiếp tục tăng cho tới tận lúc đẻ. Vai trò của Progesteron với thai kỳ chủ yếu là để chuẩn bị nội mạc tử cung để cho trứng làm tổ, duy trì nội mạc tử cung, làm giãn cơ tử cung, phòng tránh con co tử cung.

- Estrogen

Estrogen là một hormon steroid. Sự sản xuất estriol phụ thuộc vào sự chuyển hoá của bà mẹ, của rau thai, của thai nhi. Estrogen có vai trò đối với thai nghén là phát triển tử cung để đảm bảo cho thai nhi làm tổ, tăng khối lượng tuần hoàn, phát triển tuyến vú để tiết sữa và kích hoạt sự phát triển của

một số hormon khác. Estrogen còn được cho là hormon chính kích thích sự tăng tổng hợp protein huyết tương, trong đó có các yếu tố đông máu, dẫn đến xu hướng tăng đông ở phụ nữ mang thai[25].

Estriol chiếm tới 90% thành phần của estrogen đi vào trong tuần hoàn của bà mẹ mang thai.

Ngoài các hormon liên quan chặt chẽ đến thai nghén như trên, thì các hormon khác trong cơ thể cũng thay đổi như hormon tuyến giáp, tuyến yên, thượng thận.

Sự thay đổi về nội tiết là quan trọng nhất, dẫn đến nhiều thay đổi khác trong cơ thể PNMT [17].

1.3.2.2. Đáp ứng về huyết học

Khi có thai, quá trình trao đổi chất trong cơ thể mẹ diễn ra mạnh nhằm đáp ứng với nhu cầu nuôi dưỡng và phát triển của thai nhi, hệ huyết học cơ thể của mẹ phải tăng khả năng hoạt động cả về số lượng máu và lưu lượng tuần hoàn.

- Khối lượng máu

Trong khi có thai, khối lượng máu tăng lên, trong đó tăng lượng huyết tương, hồng cầu và bạch cầu. Lượng huyết tương tăng 15% trong quý đầu, tăng dần đến quý 3, đạt đỉnh cao nhất lúc 32 tuần đạt 50% [26] trong khi tế bào hồng cầu chỉ tăng 15 – 20% nên tỷ lệ huyết sắc tố giảm, gây ra hiện tượng loãng máu, có xu hướng làm thiếu máu nhược sắc, giảm áp suất thẩm thấu và thiếu máu sinh lý trong thai kỳ [27]. Một số tài liệu khác lại cho thấy số lượng tế bào hồng cầu tăng 40% so với lúc chưa có thai [28].

Khối lượng máu sẽ giảm về mức bình thường như trước khi có thai vào khoảng ngày thứ 6 sau đẻ [26].

Cơ chế gây nên sự thay đổi này chưa rõ, nhưng được giải thích là có thể do một số hormon như renin angiotensin-aldosteron, atrial natriuretic peptide, estrogen và progesterone. Các giả thuyết được đưa ra là: tình trạng thiếu máu ban đầu do giãn mạch đã kích thích hormone renin, angiotensin và aldosteron, sau đó tình trạng tăng khối lượng tuần hoàn là do giữ muối [29]. Các hormon khác cũng có thể đóng góp vai trò làm tăng khối lượng máu như prolactin, placenta lactogen, prostaglandin và hormon tăng trưởng [30].

- Yếu tố đông máu, tiêu sợi huyết và tiểu cầu.

Các yếu tố đông máu II, VII, VIII, IX, X, XII và fibrinogen tăng lên trong thai kỳ, đặc biệt là VIII, IX, X [31], điều này giả thuyết cho việc giúp cầm máu sau khi sinh. Nồng độ Fibrinogen tăng cao thêm 50%. Trong khi đó yếu tố chống đông máu như antithrombin III và protein S lại giảm. Vì vậy PNCT có nguy cơ cao bị đông máu cho đến sau khi sinh ít nhất 6 tuần [31].

Các nghiên cứu đều cho thấy tiểu cầu giảm số lượng trong thai kỳ, tuy nhiên, tác giả Niraj Yanamandra lại có ý kiến khác “thai nghén có liên quan đến hiện tượng tăng tái sinh tiểu cầu (high turnover), thrombocytopenia (tiểu cầu $> 100 \times 10^9 /L$) xuất hiện ở 0.8–0.9% phụ nữ có thai bình thường, trong khi các yếu tố tiểu cầu và thromboglobulin gợi ý tình trạng tăng tiêu thụ và kích hoạt tiểu cầu. Do hầu hết PNCT không tăng tiểu cầu, nên lượng tiểu cầu được tăng sản xuất là để bù lại lượng tăng tiêu thụ [26].

1.3.2.3. Đáp ứng của một số hệ cơ quan khác.

* Hệ tim mạch:

Tư thế tim thay đổi do cơ hoành bị đẩy lên cao, cung lượng tim tăng lên 50%, cao nhất là tháng thứ 7, nhịp tim tăng khoảng 15% ở quý 1, 25% ở quý

2 và duy trì như vậy đến khi sinh. Thể tích tâm thu tăng khoảng 20% vào tuần thứ 8 và 30% vào cuối quý 2 và giữ nguyên đến cuối thai kỳ. Các chỉ số này sẽ trở về bình thường khoảng 6-8 tuần sau sinh.[13, 17]

Huyết áp không thay đổi đáng kể trong thai kỳ, nếu có thường là giảm huyết áp tâm trương và đến cuối thai kỳ lại trở về bình thường. Nguyên nhân có thể do rau thai hoạt động như một luồng thông động tĩnh mạch, kết hợp với các yếu tố gây giãn mạch như estrogen, progesteron, tăng prostaglandin E2 và prostacyclin. [30]

Các mạch máu thường dài và to ra, nhất là ở vùng tiểu khung, chi dưới, âm hộ và trực tràng. Vì có phòng tĩnh mạch và táo bón nên PNMT hay bị trĩ. [30]

* Đáp ứng về chuyển hóa:

Quá trình đồng hóa ưu thế so với quá trình dị hóa ở PNMT, thăng bằng nito dương tính mạnh, do đó một số hằng số sinh học có sự khác biệt giữa PNMT và những người phụ nữ không mang thai.

PNMT có tình trạng kháng insulin, tương tự như tiểu đường type II. Tình trạng này có thể là do sự phì đại tuyến tụy dưới tác dụng của các hormon sinh dục, dẫn tới tăng tiết insulin, bên cạnh đó là các hormon như prolactin, cortisol, estrogen gây nên tình trạng kháng insulin ở PNMT. [17, 30]

Cholesterol, lipoprotein tỉ trọng thấp tăng đáng kể ở PNMT, nhất là quý 2 và quý 3 nhưng lipoprotein tỉ trọng cao không thay đổi.

Protein và albumin toàn phần giảm vào quý 2 và 3 nhưng globulin không có sự thay đổi.

Canxi và sắt huyết thanh giảm nhẹ, dự trữ kiềm giảm, pH máu hơi tăng (7,6). Ure máu và điện giải đồ không đổi [17, 30].

1.3.2.4. Rau thai và vai trò của rau thai trong cơ chế cầm máu ở phụ nữ mang thai.

Bánh rau có cấu tạo hình tròn, đường kính khoảng 15 cm, nặng 1/6 trọng lượng thai nhi (khoảng 400 – 500 gram), dày 2,5 - 3 cm, mỏng hơn ở ngoại vi.

Bánh rau có 2 mặt:

– Mặt phía buồng ối nhẵn, bao phủ bởi nội sản mạc. ở mặt này có cuống rốn bám vào và qua nội sản mạc thấy các nhánh của động mạch rốn và tĩnh mạch rốn.

– Mặt kia của bánh rau là mặt bám vào tử cung. Khi bánh rau đã sổ ra ngoài mặt này đỏ như thịt tươi, chia thành nhiều múi nhỏ (có khoảng 15 – 20 múi), giữa các múi cách nhau bởi các rãnh nhỏ.

Bánh rau là do sự kết hợp của ngoại sản mạc (phần ngoại sản mạc tử cung – rau) và trung sản mạc (phần trung sản mạc phát triển tại vị trí của ngoại sản mạc tử cung – rau).

– Phần ngoại sản mạc có các lớp đáy, xốp và đặc. Trong lớp đặc có các sản bào, các hồ huyết do các gai rau ăn thủng tạo thành.

– Phần trung sản mạc có các gai rau phát triển trong các hồ huyết phân nhánh nhiều cấp để làm tăng diện tích tiếp xúc với máu mẹ.

Có 2 loại gai rau:

– Gai dinh dưỡng: có nhiệm vụ lấy các chất dinh dưỡng từ máu mẹ về nuôi thai.

– Gai bám: bám vào vách hoặc nóc hồ huyết vừa có chức năng dinh dưỡng vừa giữ cho bánh rau bám vào tử cung.

Mỗi gai rau cấu tạo bởi một trục sợi mạch cấu tạo bằng mô sợi reticulin thưa và tế bào nuôi các nhánh của mạch máu cuống rốn, bao quanh bằng lớp

tế bào mới. Mỗi gai rau trước 4,5 tháng gồm 2 loại tế bào Langhans và hội bào. Sau 4,5 tháng, nhất là từ tháng thứ 6 và thứ 7 trở đi chỉ còn một lớp hội bào, nhưng ngày càng mỏng đi. Chính vì vậy mà sự trao đổi tuần hoàn giữa mẹ và thai nhi ngày càng dễ dàng hơn trước. Sự trao đổi đó cũng nhiều hơn nhờ diện của các gai rau tăng lên. Diện tích trao đổi của bánh rau từ 12 m² – 14 m². Một vài tuần trước khi đẻ các gai rau xơ hoá, hệ mao mạch có chỗ bị tắc diện tích trao đổi sẽ giảm đi.

Máu mẹ từ động mạch đổ vào hồ huyết trở về bằng tĩnh mạch. Máu con từ nhánh của động mạch rón vào gai rau trở về thai nhi bằng tĩnh mạch rón.

Hai chức phận cơ bản của bánh rau là:

- + Bảo đảm cho thai sống và phát triển: vai trò hô hấp, dinh dưỡng, bảo vệ.
- + Giữ vai trò nội tiết để cơ thể mẹ có những biến đổi phù hợp với tình trạng thai nghén.

Vai trò của bánh rau đối với người mẹ cũng rất quan trọng vì những hormon của bánh rau làm cho người mẹ đáp ứng với tình trạng thai nghén, bao gồm các loại hormon peptid và steroid [2], [13].

Bánh rau là một cơ quan có chứa mạch máu rất phong phú thực hiện chức năng kết nối giữa dòng máu của thai nhi và người mẹ. Cấu trúc đặc biệt của bánh rau đòi hỏi có một cơ chế đông máu nhanh, hiệu quả và điều hòa đông máu tại chỗ. Sự hiện diện của các tiền chất đông máu và kháng đông ở tế bào nội mạc mạch máu rau thai và hợp bào lá nuôi là những thành tố chính của quá trình cầm máu. Hoạt hóa đông máu là quá trình ưu thế thể hiện ở tăng nồng độ fibrin. Bánh rau là nguồn gốc sản xuất nhiều thành phần đông máu. Tuy nhiên, sự tác động qua lại giữa tiền chất đông máu và chống đông cũng

như những liên quan của các chất này với các tai biến sản khoa còn cần được nghiên cứu thêm [32]

1.4. Các tai biến sản khoa thường gặp

Tai biến sản khoa là vấn đề sức khỏe xảy ra có liên quan đến tình trạng mang thai. Tai biến sản khoa có thể xảy ra trong lúc mang thai, trong lúc chuyển dạ, trong lúc sẩy thai hay sinh non, thậm chí trong thời gian hậu sản (6 tuần sau sinh). Thời gian qua, hoạt động phòng chống tai biến sản khoa tại Việt Nam tập trung vào 5 vấn đề thường gặp nhất là chảy máu sau đẻ, tiền sản giật (TSG), nhiễm trùng hậu sản, vỡ tử cung và uốn ván rốn [2]. Trong các tai biến đó, chảy máu sau đẻ và tiền sản giật có liên quan nhiều nhất đến hệ thống đông cầm máu.

1.4.1. Chảy máu sau đẻ

Chẩn đoán chảy máu sau đẻ được đưa ra khi lượng máu mất sau sinh nhiều hơn 500 ml. Tuy nhiên, trên những người có sức khỏe kém, đã có tiềm tàng thiếu máu thì không đợi đến ngưỡng 500 ml mới nguy hiểm đến tính mạng. Nguyên nhân của chảy máu sau đẻ chủ yếu là do ngay sau sổ rau, tử cung co hồi kém. Tai biến thường xảy ra ở những người mẹ sinh nhiều lần, con to hay đa thai, ối nhiều, quá trình chuyển dạ kéo dài (làm cho tử cung quá căng trước sinh, nên đâm ra đờ và co hồi kém sau sinh), tử cung có chất lượng xấu (có sẹo mổ, có nhân xơ), bánh nhau bám thấp ở đoạn dưới tử cung là nơi có ít cơ hơn nên sẽ gò không tốt sau sinh.

Chảy máu sau đẻ là lý do gây tử vong mẹ nhiều nhất tại các vùng kém phát triển, trong đó có Việt Nam. Chảy máu sau đẻ nguy hiểm ở chỗ diễn tiến rất nhanh, có thể không kịp đối phó. Chỉ trong vòng 5 phút sau sổ rau, nếu tử cung không co hồi tốt đã có thể chảy quá lượng máu 500ml theo định nghĩa của

chảy máu sau đẻ. Đa số chảy máu sau đẻ xảy ra trong ngày đầu sau sinh và những trường hợp trầm trọng thường chỉ trong 2 – 3 giờ đầu. Để phòng ngừa chảy máu sau đẻ, cần đảm bảo người mẹ có đầy đủ sức khỏe, không thiếu máu và rối loạn đông máu, thai không quá to, quá trình chuyển dạ được theo dõi cẩn thận tránh kéo dài quá lâu, đánh giá lượng máu mất khi sinh thật chính xác để can thiệp kịp thời và cảnh giác với chảy máu sau đẻ luôn có thể xảy ra [1], [2].

1.4.2. Tiền sản giật (TSG)

Tiền sản giật là tình trạng bệnh lý do thai nghén gây ra ở nửa sau của thai kỳ, theo quy định thì bắt đầu từ tuần thứ 21 của quá trình mang thai. Bệnh này thường được biểu hiện với hội chứng gồm 3 triệu chứng chính là: Tăng huyết áp (THA), protein niệu và phù [33].

Một phụ nữ mang thai được chẩn đoán là có TSG khi tuổi thai từ 20 tuần trở lên, có huyết áp từ 140/90mmHg trở lên, protein niệu 24h trên 300mg [34]. Các biểu hiện lâm sàng của TSG thường được biểu hiện trên cơ thể mẹ (tăng huyết áp và có protein niệu có/ hoặc không các bất thường nhiều hệ thống khác) hoặc biểu hiện trên thai nhi (chậm phát triển, giảm nước ối, tạo oxy bất thường). Rối loạn này được đặc trưng bởi đáp ứng mạch máu rau thai bất thường, đó là gia tăng sức đề kháng mạch máu hệ thống, tăng ngưng tập tiểu cầu và rối loạn hệ thống tế bào nội mô [7]. Nguyên nhân gây bệnh vẫn còn là vấn đề gây tranh cãi giữa các nhà sinh lý bệnh học. Chẳng hạn có tác giả cho rằng chế độ dinh dưỡng của bà mẹ khi mang thai thiếu các yếu tố vi lượng như calci, kẽm, natri sẽ có thể dẫn đến tai biến TSG [35]. Mặc dù nguyên nhân gây bệnh được các tác giả đưa ra rất nhiều song chưa có nguyên nhân nào được người ta chấp nhận hoàn toàn. Tuy nhiên nhiều giả thuyết giải thích về cơ chế bệnh sinh được nêu ra như sau:

* Thuyết về hệ renin-angiotensin-aldosteron hay sự đáp ứng THA

Năm 1898 Tigerstedt và Bergman dùng từ “renin” để chỉ chất được chiết xuất từ thượng thận của thỏ và có ảnh hưởng lên huyết áp. Renin là một enzyme ly giải protein, có trọng lượng phân tử khoảng 40.000 được tiết ra từ tế bào cận cầu thận. Các ống lượn xa của mỗi nephron đi qua góc giữa tiểu động mạch đến và tiểu động mạch đi. Tại nơi tiếp xúc với thành mạch, các tế bào biểu mô của ống lượn xa biến đổi cấu trúc, dày hơn ở chỗ khác, tạo thành *macula densa*. Các tế bào của *macula densa* có chức năng bài tiết về phía động mạch đến. Ngoài ra, ở chỗ tiếp xúc với *macula densa*, các tế bào cơ trơn ở thành tiểu động mạch đến và tiểu động mạch đi lại nở to và chứa các hạt renin ở dạng chưa hoạt động. Các tế bào này được gọi là tế bào cận cầu thận. *Macula densa* và các tế bào cận cầu thận tạo thành *bộ máy cận cầu thận*. Đây là các tế bào được biệt hoá, vừa có chức năng nhận cảm vừa có chức năng bài tiết các chất vào máu động mạch đến và đi khỏi cầu thận [13, 36]. Người ta cho rằng trong thai nghén bình thường, các thành phần ở hệ renin-angiotensin-aldosteron (nồng độ renin và hoạt độ renin huyết tương, angiotensin II và aldosterone) tăng. Nhiều nghiên cứu cho rằng nhờ prostaglandin hay chất giống prostaglandin được tổng hợp từ nội mạc mạch máu mà cơ trơn thành tiểu động mạch “trơ” với angiotensin II. Ở phụ nữ mang thai bình thường, sự tổng hợp prostaglandin loại gây giãn mạch (prostacyclin) nhiều hơn loại gây co mạch thromboxan A₂ (TXA₂). Trong TSG, một số thành phần của hệ renin-angiotensin-aldosteron thấp hơn so với thai nghén bình thường, chẳng hạn như angiotensin II, tuy nhiên cơ quan đích tăng đáp ứng (tăng nhạy cảm) co mạch với angiotensin II là do giảm tổng hợp prostacyclin ở thai phụ TSG so với thai phụ bình thường. [37].

*** Thuyết về vai trò của prostacyclin và thromboxan A₂.**

Prostacyclin là một dẫn chất được tạo thành từ acid arachidonic dưới tác dụng của enzym cyclooxygenase.

Thromboxan A₂ (TXA₂) được tổng hợp từ tiểu cầu, mô đệm và nguyên bào nuôi của bánh rau. Nó là một chất làm co mạch máu, tập trung tiểu cầu và làm giảm lưu lượng máu tử cung-rau và làm tăng hoạt độ của tử cung.

Prostacyclin (PGI₂) được sinh ra từ nội mạc mạch máu và một phần được sinh ra từ nguyên bào nuôi bánh rau. Prostacyclin gây giãn mạch, ức chế độ tập trung tiểu cầu, thúc đẩy tuần hoàn tử cung-rau và làm giảm hoạt độ của tử cung.

Với thai nghén bình thường Prostacyclin có thể hoạt động bảo vệ chống lại huyết khối. Liệu pháp aspirin liều thấp chứng tỏ đã ức chế enzym cyclooxygenase, hạn chế sự chuyển acid archidonic thành TXA₂ và ưu tiên tạo PGI₂ và đương nhiên là cải thiện được những biểu hiện lâm sàng xấu cho sản phụ bị TSG. Liệu pháp điều trị triệu chứng tăng huyết áp thời kỳ thai nghén trong tương lai có thể dựa vào Prostacyclin và các chế phẩm của nó [38], [39].

*** Một số thay đổi xét nghiệm trong phụ nữ mang thai tiền sản giật**

- Áp suất keo huyết tương: Trong TSG, áp suất keo giảm hơn nhiều so với thai nghén bình thường. Sự giảm áp suất keo này có thể là do tính thấm thành mạch tăng dẫn đến làm mất nhiều protein, nhất là trong TSG nặng, thành mạch máu ở các tiểu cầu thận bị tổn thương trầm trọng, màng đáy của các tiểu cầu thận cho cả những phân tử protein có trọng lượng phân tử lớn hơn 70.000 đi qua; vì vậy bệnh càng nặng thì màng đáy càng tổn thương, càng mất nhiều protein qua nước tiểu và đương nhiên lượng protein huyết

thanh toàn phần càng giảm, áp suất keo càng giảm, không “kéo” được nước ở các khoảng gian bào vào trong lòng mạch, phù càng tăng. Đó là vòng luẩn quẩn của cơ chế phù do giảm áp suất keo trong bệnh lý TSG [40].

- Suy giảm chức năng gan và rối loạn đông máu: Đông máu rải rác nội mạch là một biến chứng nặng nề của TSG và là một trong những nguyên nhân gây tử vong mẹ do điều trị rất khó khăn và kém hiệu quả. Trong nhiễm độc thai nghén có sự bất thường về huyết học do co thắt mạch kéo dài. Hiện tượng thiếu máu do tan máu mao mạch ở các mức độ khác nhau. Tế bào hồng cầu bị vỡ và phân hủy đã làm tăng lượng bilirubin gián tiếp và cùng với số lượng tiểu cầu bị giảm xuống đã tạo nên hình ảnh điển hình của hội chứng tan máu, tăng các enzym của gan và số lượng tiểu cầu bị giảm mà Weinstein đã mô tả lần đầu tiên vào năm 1982, tại Hoa Kỳ và đặt tên là hội chứng tan huyết, tăng enzym của gan, giảm số lượng tiểu cầu tức hội chứng HELLP (H: Hemolysis; EL: Elevated liver enzym; LP: Low Platelets count) [41].

- Một số marker đông máu ở phụ nữ mang thai TSG:

+ Yếu tố tổ chức (TF): khi bị kích thích bởi các cytokin hoặc một số chất trung gian hoá học thì yếu tố tổ chức được sinh ra bởi tế bào nội mạch, tế bào monocyte và đại thực bào. Yếu tố tổ chức được sản sinh ra bởi monocyte ở phụ nữ có thai bình thường thấp hơn ở phụ nữ không mang thai. Trái lại, yếu tố tổ chức trong phụ nữ mang thai bị TSG lại cao hơn so với nhóm thai thường.

+ Yếu tố XIIa: ở phụ nữ mang thai bình thường yếu tố XIIa tăng đến 150% so với nhóm chứng và chỉ số này còn tăng cao hơn nữa ở phụ nữ mang thai TSG.

+ Ngoài ra còn có thể có một số chất khác như TFPI, Prothrombin fragment 1+2, PAI1 [42], [43].

1.5. Tình hình nghiên cứu về đông máu ở phụ nữ mang thai

1.5.1. Nghiên cứu trên thế giới

1.5.1.1. Các nghiên cứu về tiểu cầu ở PNMT.

Trong thai kỳ bình thường, số lượng tiểu cầu giảm dần theo tuổi thai nhưng độ ngưng tập tiểu cầu lại tăng lên [8], [44]. Đời sống tiểu cầu giảm nhưng thể tích tế bào có thể tăng nhẹ [45]. Nguyên nhân của việc giảm số lượng tiểu cầu tuần hoàn được cho là liên quan đến sự tăng tiêu thụ tiểu cầu ở tuần hoàn tử cung rau [46].

Nhóm nghiên cứu của Missfelder (2002) nhận thấy tiền sản giật và hội chứng HELLP là nguyên nhân gây giảm tiểu cầu trong thai kỳ, chiếm 21% các trường hợp [47]. Đối với các trường hợp tăng huyết áp thai kỳ, số lượng tiểu cầu dường như giảm sớm hơn phụ nữ mang thai bình thường. Đặc điểm tiểu cầu phổ biến đối với tăng huyết áp thai kỳ là có giảm số lượng tiểu cầu song hành với tăng thể tích tế bào [48], [49], [50], [51]. Độ ngưng tập tiểu cầu tăng trong giai đoạn sớm nhưng lại giảm khi bệnh đã nặng lên [52]. Bệnh cảnh điển hình của tăng huyết áp thai kỳ là trạng thái co mạch, giảm thể tích huyết tương và lưu lượng tim, tăng huyết áp và sức cản hệ thống kết hợp với các dấu hiệu tổn thương tổ chức (hội chứng HELLP: protein niệu, tan máu, tăng men gan, giảm tiểu cầu). Quản lý huyết động là rất quan trọng để hạn chế tai biến sản khoa [47], [53], [54]. Thể tích tiểu cầu tăng và thể tích hồng cầu giảm đáng kể được coi là dấu hiệu tăng nặng của bệnh [55]. Sự tiếp xúc của tiểu cầu với nội mạc tổn thương khởi phát dòng thác đông máu dẫn đến tăng tiêu thụ tiểu cầu ở tuần hoàn tử cung rau và làm giảm số lượng tiểu cầu lưu hành. Hậu quả là tủy xương sẽ tăng sản sinh tiểu cầu để bù lại, có nhiều nghiên cứu

đưa ra bằng chứng cho thấy thời gian sản sinh tiểu cầu ở phụ nữ mang thai tăng huyết áp nặng hơn so với phụ nữ mang thai bình thường [56], [57].

Các nghiên cứu đều cho thấy tiểu cầu giảm số lượng trong thai kỳ, tuy nhiên, tác giả Niraj Yanamandra lại có ý kiến khác “thai nghén có liên quan đến hiện tượng tăng tái sinh tiểu cầu” (high turnover), thrombocytopenia (tiểu cầu $>100 \times 10^9 /L$) xuất hiện ở 0,8–0,9% phụ nữ có thai bình thường, trong khi các yếu tố tiểu cầu và thromboglobulin gợi ý tình trạng tăng tiêu thụ và kích hoạt tiểu cầu. Do hầu hết PNMT không tăng tiểu cầu, nên lượng tiểu cầu được tăng sản xuất là để bù lại lượng tăng tiêu thụ [26].

Lain KY, Robert JM 2002 nhận thấy tiền sản giật và hội chứng HELLP là nguyên nhân gây giảm tiểu cầu trong thai kỳ, chiếm 21% các trường hợp. Theo Cunningham FG số lượng tiểu cầu sẽ về bình thường 3- 5 ngày sau sinh [47].

1.5.1.2. Các nghiên cứu về các yếu tố đông máu ở PNMT

Sự thay đổi của hệ thống đông máu của phụ nữ mang thai được cho là cơ chế thích nghi nhằm mục đích (1) đề phòng chảy máu khi lá nuôi phát triển và khi sinh con, (2) ngăn ngừa rò rỉ và làm giảm chảy máu sản khoa [58], [59], [60]. Bản thân thai nhi dường như rất ít liên quan đến sự thay đổi đông máu của cơ thể người mẹ [61], nhưng nếu người mẹ dùng các thuốc có ảnh hưởng đến chuyển hóa vitamin K khi mang thai hoặc người mẹ có giảm prothrombin thì đứa trẻ dễ bị xuất huyết sơ sinh và cần được điều trị dự phòng bằng vitamin K [62], [63].

Trên thực tế, quá trình mang thai có mối liên quan đến sự tăng tổng hợp thrombin mạnh mẽ trong cơ thể người mẹ [58], [64]. Các yếu tố đông máu II, VII, VIII, IX, X, XII và fibrinogen tăng lên trong thai kỳ, đặc biệt là VIII, IX,

X [31], nồng độ đáp ứng này được cho là sự chuẩn bị cho việc cầm máu sau khi sinh. Ngược lại, yếu tố chống đông máu như antithrombin III và protein S lại giảm. Nồng độ fibrinogen tăng gấp 2-3 lần còn các yếu tố VII, VIII, IX, X và XII tăng từ 20 đến 1000% và đạt đến đỉnh khi chuyển dạ. Yếu tố vWF tăng gấp bốn lần khi chuyển dạ [65], ngược lại, yếu tố V ít thay đổi, yếu tố XIII và yếu tố XI lại có xu hướng giảm. Vì vậy PNMT có nguy cơ cao bị tăng đông máu cho đến sau khi sinh ít nhất 6 tuần [31] và giảm tính kháng đông [66].

Phụ nữ mang thai tiền sản giật hoặc sinh non còn có quá trình tổng hợp thrombin mạnh hơn so với phụ nữ mang thai thường [64], [67], [68], [69]. Để lý giải vì sao thrombin ảnh hưởng đến độ dài của thai kỳ và biểu hiện lâm sàng của phụ nữ mang thai sinh non hoặc tiền sản giật, cần phải hiểu cơ chế làm tăng tổng hợp thrombin và cơ chế đó tác động lên phụ nữ mang thai - thai nhi như thế nào. Tăng tổng hợp thrombin là kết quả của các cơ chế như sau: (1) chảy máu màng rụng dẫn đến hình thành cục máu đông trong bánh rau [66], (2) viêm màng ối có thể dẫn đến chảy máu màng rụng [70] cũng như làm tăng thrombin-antithrombin trong màng ối [69] và làm tăng đáp ứng hệ thống viêm trong cơ thể người mẹ. Điều này có thể hoạt hóa con đường đông máu ngoại sinh do bạch cầu mono hoạt hóa kích thích giải phóng yếu tố mô [71].

Liu XH, Jiang YM, Shi H và cộng sự nghiên cứu 232 phụ nữ mang thai thấy PT(s), INR, APTT(s), r APTT giảm dần trong thời kỳ mang thai. Ngược lại, các sản phẩm thoái giáng của fibrin huyết tương tăng lên đáng kể trong thời kỳ thai nghén [8].

Mehmet A. Osmana Ao Lu (2003) xác định vai trò của các chất ức chế đông máu trong cơ chế sinh bệnh của tiền sản giật thông qua việc nghiên cứu

20 trường hợp nhẹ, 25 trường hợp nặng và 45 phụ nữ mang thai có huyết áp bình thường. Kết quả là Protein S, Protein C và nồng độ Fibrinogen thay đổi không có ý nghĩa nhưng sự giảm AT III và số lượng tiểu cầu dường như có ý nghĩa trong việc dự đoán tiền sản giật [72].

K.G.Perry và cộng sự năm 1992 nghiên cứu sự biến đổi quá trình đông máu ở phụ nữ có thai có nguy cơ tiền sản giật cho thấy bất thường trong hoạt động của AT III là điểm đánh dấu của sự tăng đông và bắt đầu hơn 2 tuần trước khi bắt đầu các dấu hiệu lâm sàng của tiền sản giật [42].

Butwick và Goodnough cho rằng phụ nữ mang thai thể hiện rõ trạng thái tăng đông, tác giả cho rằng những thay đổi đó nhằm mục đích chuẩn bị sẵn sàng để hạn chế mất máu khi sinh nở. Khi mang thai, phụ nữ mang thai có sự tăng hoạt tính các tiền chất đông máu (cụ thể là yếu tố V, VII, VIII, IX, X, XI và XII, yếu tố vWf, fibrinogen, giảm hoạt tính các yếu tố kháng đông như protein S, protein C...) [73].

Một trong những chỉ số có thay đổi rõ rệt nhất trong thai kỳ là nồng độ fibrinogen huyết tương, đặc biệt ở thai kỳ cuối. Một số tác giả quan tâm đến chỉ số này như Huissoud, Uchikova, Cerneca, Manten đều ghi nhận nồng độ fibrinogen ở thai kỳ cuối là từ 4,7 đến 5,6 g/L [74], [75], [76], [77]. Nhiều tác giả cho rằng nồng độ fibrinogen giảm thấp trong thai kỳ là một chỉ số dự báo rất quan trọng cho chảy máu sau đẻ. Charbit và cộng sự nghiên cứu 128 phụ nữ mang thai chảy máu sau đẻ 24 giờ tính từ khi bắt đầu chảy máu cho thấy nồng độ fibrinogen có tương quan với mức độ nặng của chảy máu sau đẻ, cứ mỗi khi fibrinogen giảm thêm 1g/L thì nguy cơ chảy máu nặng lên đến 2,6 lần. Nồng độ fibrinogen tại thời điểm bắt đầu chảy máu có giá trị dự báo lên tới

100%. Phát hiện này cho thấy, khi bắt đầu chảy máu, nếu nồng độ fibrinogen thấp thì sau đó chảy máu sẽ diễn ra trầm trọng hơn [78]. Những phát hiện tương tự cũng thu được từ một số nghiên cứu khác. Một nghiên cứu tại cộng đồng ở Pháp ghi nhận, nếu phụ nữ sinh thường có nồng độ fibrinogen dưới 2g/L trong vòng 2h kể từ khi có chảy máu sau đẻ thì tương quan với mức độ nặng của chảy máu sau đẻ [79]. Nghiên cứu tiền cứu trên 456 bệnh nhân chảy máu sau đẻ nặng, Lloy cho thấy nồng độ fibrinogen tương quan ngược với lượng máu bị mất với $r=0,48$. Nghiên cứu theo dõi trên 257 phụ nữ mang thai có chảy máu sau đẻ cho thấy những phụ nữ mang thai có fibrinogen dưới 2g/L thường cần có những can thiệp chuyên sâu [80]. Những dữ liệu này là bằng chứng rõ rệt về mối liên quan giữa nồng độ fibrinogen thấp với chảy máu sau đẻ.

1.5.2. Nghiên cứu trong nước

Cho đến nay vẫn còn rất ít nghiên cứu về lĩnh vực này. Tác giả Đoàn Thị Bé Hùng (2007) nghiên cứu tỷ lệ và nguyên nhân các rối loạn đông máu thường gặp trong sản khoa tại Bệnh viện Hùng Vương cho thấy tỷ lệ các rối loạn đông máu trước sinh qua bất thường các chỉ số xét nghiệm PT, APTT, Fibrinogen, số lượng tiểu cầu lần lượt là 31,8%, 13,6%, 17,3%, 46,4%. Các nguyên nhân gây rối loạn đông máu thường gặp ở sản phụ trước sinh là bệnh lý giảm tiểu cầu (46,4%), bệnh lý tiền sản giật (18,2%), hội chứng HELLP (8,2%), rau bong non (6,4%), các nguyên nhân khác (2,7%) [11].

Trần Thị Khảm (2008) đã nghiên cứu một số chỉ số hoá sinh và huyết học ở sản phụ TSG tại Bệnh viện phụ sản trung ương cho thấy SLTC, nồng độ fibrinogen có liên quan chặt chẽ với bệnh lý TSG nhẹ và TSG nặng [12]. Năm 2010, Hoàng Hương Huyền nghiên cứu về một số xét nghiệm đông cầm

máu và hoạt tính một số yếu tố đông máu ở 571 phụ nữ mang thai có thai 3 tháng cuối, tác giả ghi nhận có tình trạng giảm tiêu cầu, tăng hoạt hoá đông máu ở phụ nữ mang thai có thai 3 tháng cuối, trong đó tăng hoạt hoá đường đông máu ngoại sinh thể hiện bằng xét nghiệm PT% (tỷ lệ prothrombin) tăng cao so với nhóm chứng có ý nghĩa thống kê và tăng hoạt tính các yếu tố đông máu II, V, VII, X; tăng hoạt hoá con đường đông máu nội sinh được phản ánh qua tăng hoạt tính các yếu tố đông máu VIII, IX. Thời gian APTT rút ngắn so với nhóm chứng; tăng hoạt hoá giai đoạn chuyển fibrinogen thành fibrin được phản ánh qua nồng độ fibrinogen và thời gian thrombin; tăng quá trình tiêu fibrin [7].

Có nhiều rối loạn liên quan đến huyết học trong quá trình mang thai và sinh nở của người phụ nữ, trong đó có quá trình đông máu. Các rối loạn này được thể hiện qua kết quả của các chỉ số khác nhau liên quan đến hệ thống đông máu và cầm máu. Những tai biến sản khoa nặng nề nhất đều liên quan đến quá trình đông máu. Tuy những nghiên cứu tìm hiểu về vấn đề này rất có ý nghĩa lâm sàng nhưng chúng lại chưa được chú trọng ở Việt Nam. Cho tới nay chưa có nghiên cứu nào về tình trạng đông cầm máu ở phụ nữ có thai trải dài theo thai kỳ để ghi nhận các thay đổi của hệ thống đông máu. Thực tế ở các Khoa Sản hiện nay vẫn lấy giá trị của người bình thường để áp dụng cho phụ nữ mang thai, như vậy một phụ nữ mang thai có kết quả xét nghiệm đông máu “bình thường” (so với phụ nữ không mang thai) vẫn có thể chưa đủ an toàn cho cuộc sinh nở. Những thông tin theo dõi này giúp đối chiếu kết quả xét nghiệm của phụ nữ mang thai chính xác hơn và có thể phát hiện rối loạn đông máu kịp thời hơn. Không những thế, sự biến đổi của các chỉ số đông máu cần được đặt trong mối liên hệ với các thay đổi khác ở phụ nữ mang thai

và kết quả thai nghén để có được một cái nhìn tổng thể cũng như phần nào lý giải được các sự thay đổi này. Vì vậy, việc nghiên cứu các chỉ số đông cầm máu, mối liên quan giữa các chỉ số với nguy cơ tai biến sản khoa là rất cần thiết, giúp cho công tác quản lý thai sản cũng như dự phòng và xử trí tai biến chảy máu trong sản khoa được tốt hơn.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu

2.1.1. Nghiên cứu mô tả cắt ngang có đối chứng cho các nhóm phụ nữ mang thai theo các thai kỳ.

- Đối tượng nghiên cứu:

Nhóm nghiên cứu: 754 phụ nữ mang thai đến khám và được quản lý thai tại bệnh viện Phụ Sản Hà Nội năm 2012 và 2013, chia làm 3 nhóm:

- Nhóm 1: Nhóm phụ nữ mang thai có tuổi thai dưới 14 tuần (ba tháng đầu).
- Nhóm 2: Nhóm phụ nữ mang thai có tuổi thai 14 đến 28 tuần (ba tháng giữa).
- Nhóm 3: Nhóm phụ nữ mang thai có tuổi thai từ 29 tuần trở lên (ba tháng cuối).
- Số đối tượng nghiên cứu ở mỗi nhóm được tính theo công thức sau:

$$n = z_{1-\alpha/2}^2 \frac{1-P}{\varepsilon^2 P} = 1,96^2 \frac{1-0,3}{0,2^2 \times 0,3} = 224$$

Trong đó

- + n là số mẫu cần lấy cho mỗi nhóm nghiên cứu.
- + p là tỷ lệ gặp xuất huyết sau sinh của nghiên cứu tham khảo
- + ε là sai số tương đối chọn ε bằng 0,2
- + $Z_{1-\alpha/2}^2$ với α chọn là 0,05

Như vậy cỡ mẫu yêu cầu đối với mỗi nhóm là 224 phụ nữ mang thai, thực tế chúng tôi thu nhận 261 phụ nữ mang thai nhóm 1, 255 phụ nữ mang thai nhóm 2 và 238 phụ nữ mang thai nhóm 3.

Nhóm chứng: Gồm 75 phụ nữ bình thường khỏe mạnh, không mang thai, có độ tuổi tương đương với nhóm phụ nữ mang thai nghiên cứu. Không có tiền sử rối loạn đông máu, không dùng các thuốc có thể ảnh hưởng đến đông máu.

Tiêu chuẩn loại trừ: Loại trừ khỏi nhóm nghiên cứu các phụ nữ mang thai: có các bệnh lý liên quan đến rối loạn đông cầm máu bẩm sinh, những phụ nữ mang thai đang điều trị các thuốc ảnh hưởng đến quá trình đông máu và những phụ nữ mang thai không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Nghiên cứu theo dõi dọc, so sánh tự đối chứng cho nhóm phụ nữ mang thai được theo dõi diễn biến các chỉ số đông máu theo thai kỳ.

- Những phụ nữ mang thai có kết quả xét nghiệm đông máu cơ bản ở thai kỳ 1 (tuổi thai 9-12 tuần) nằm trong giới hạn bình thường được theo dõi tiếp vào thai kỳ 2 (tuổi thai 23-26 tuần), thai kỳ 3 (34-37 tuần) và chuyển dạ. Kết quả thu được nhằm mô tả diễn biến một số chỉ số đông máu qua các thai kỳ.

- Số đối tượng của nhóm này được tính theo công thức:

$$n = \frac{Z^2_{1-\alpha/2}}{d^2} pq = \frac{1,96^2}{0,15^2} \times 0,2 \times 0,8 = 27,3$$

Trong đó:

- + n là số mẫu cần lấy cho nhóm nghiên cứu.
- + p là tỷ lệ gặp xuất huyết sau sinh của nghiên cứu tham khảo
- + d mức sai lệch mong muốn cho phép, chọn bằng 0,15
- + $Z^2_{1-\alpha/2}$ với α chọn là 0,05

Trên thực tế, chúng tôi đã tiến hành theo dõi 47 phụ nữ mang thai có chỉ số đông máu bình thường được lựa chọn từ nhóm 1 của nghiên cứu mô tả cắt ngang nói trên.

2.1.3. Nghiên cứu bệnh – chứng về các chỉ số đông máu ở nhóm phụ nữ mang thai TSG và nhóm phụ nữ mang thai khỏe mạnh.

Trong số các đối tượng nghiên cứu, có 16 phụ nữ mang thai ba tháng cuối có tiền sản giật. Vì vậy chúng tôi tiến hành một nghiên cứu bệnh – chứng với nhóm bệnh là 16 phụ nữ mang thai tiền sản giật, nhóm chứng là 64 phụ nữ mang thai thuộc nhóm 3 có tuổi thai tương đương với các phụ nữ mang thai tiền sản giật.

Tiêu chuẩn lựa chọn phụ nữ mang thai TSG: là những phụ nữ mang thai có huyết áp từ 140/90mmHg trở lên, protein niệu 24h trên 300mg, được chẩn đoán bởi các bác sĩ chuyên khoa phụ sản.

Mức độ TSG được chẩn đoán là nhẹ khi huyết áp tâm thu từ 140-159mmHg và huyết áp tâm trương từ 90-109mmHg [34]

2.2. Các chỉ số nghiên cứu

*** Thông tin chung:** thu thập theo mẫu (Phụ lục)

- Tuổi phụ nữ mang thai.
- Tuổi thai.
- Chiều cao, cân nặng, BMI của phụ nữ mang thai.
- Bệnh lý phụ nữ mang thai: đái tháo đường, tăng huyết áp, tiền sản giật...
- Thứ tự lần mang thai: lần 1, lần 2, lần 3...
- Tiền sử thai nghén: đẻ non, thai lưu, sảy thai...

***Chỉ số đông cầm máu:**

Các chỉ số đông máu vòng đầu (ĐMVD): SLTC trung bình, PT trung bình, APTT trung bình, nồng độ Fibrinogen huyết tương trung bình.

Định lượng hoạt tính trung bình các yếu tố II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII:

2.3. Quy trình nghiên cứu

- **Khám lâm sàng:** Lựa chọn đối tượng nghiên cứu, khám lâm sàng tổng quát, khám lâm sàng sản khoa tại bệnh viện Phụ Sản Hà Nội.

- **Lấy máu:**

Các đối tượng được lấy máu tại Khoa xét nghiệm Bệnh viện Phụ Sản Hà Nội.

Mỗi lần lấy máu, mỗi đối tượng được lấy hai ống: một ống máu chống đông bằng EDTA dùng xét nghiệm tế bào máu, một ống máu chống đông bằng natri citrat để làm các xét nghiệm đông máu.

Các đối tượng được lấy máu một lần để xác định giá trị của tất cả các chỉ số nghiên cứu (đã nêu ở phần 2.2).

Máu được vận chuyển về Khoa Huyết học Truyền máu Bệnh viện Bạch Mai trong điều kiện nhiệt độ 20-25°C, làm xét nghiệm trong vòng 4 giờ kể từ khi lấy máu [81].

Các kỹ thuật xét nghiệm được thực hiện theo quy trình đang áp dụng tại khoa Huyết học Truyền máu Bệnh viện Bạch Mai.

2.4. Phương tiện và vật liệu nghiên cứu

* *Mẫu máu xét nghiệm:*

Lấy 2ml máu tĩnh mạch cho vào ống nghiệm có sẵn chất chống đông natri citrate 3,8% với tỷ lệ chống đông/máu là 1/10 để lấy huyết tương làm các xét nghiệm thời gian APTT, thời gian prothrombin, thời gian thrombin, Fibrinogen, định lượng các yếu tố II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII.

Lấy 2ml máu tĩnh mạch vào ống nhựa có sẵn chất chống đông bằng EDTA nước (1mg/1ml) để đếm số lượng tiểu cầu.

* *Phương tiện dụng cụ chủ yếu:*

- Máy đông máu: CA 1500 hãng Sysmex của Nhật Bản.
- Máy đếm tế bào tự động: XT 1800i hãng Sysmex của Nhật Bản.

2.5. Các kỹ thuật xét nghiệm và tiêu chuẩn đánh giá

Các kỹ thuật xét nghiệm được thực hiện theo quy trình đang được áp dụng tại Khoa Huyết học, Bệnh viện Bạch Mai.

* *Đếm số lượng tiểu cầu:*

- Số lượng tiểu cầu được đếm bằng máy đếm tế bào tự động.
- Đánh giá kết quả:
- Số lượng tiểu cầu giảm: < 150G/l
- Số lượng tiểu cầu bình thường : 150-400G/l
- Số lượng tiểu cầu tăng : >400G/l [81]

* *Thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa (APTT: Activited Partial Thromboplastin Time):*

- Nguyên lý: Xét nghiệm APTT là thời gian phục hồi calci của một huyết tương nghèo tiểu cầu mà trong đó đã có sẵn cephalin và kaolin.

- Đánh giá kết quả:

+ r = APTT bệnh (giây)/ APTT chứng (giây). Bình thường: 0,8- 1,25

[81]

* *Thời gian prothrombin (Prothrombin Time: PT) (thời gian Quick)*

- Nguyên lý: PT là thời gian đông của huyết tương đã được chống đông bằng natri citrat sau khi cho vào một lượng thromboplastin tổ chức và một nồng độ calci tối ưu. Xét nghiệm này đánh giá toàn bộ các yếu tố của quá trình đông máu ngoại sinh (các yếu tố II, VII, X)

- Đánh giá kết quả:

+ PT% bình thường: 70- 140%.

+ Tỷ lệ phức hợp prothrombin giảm trong các trường hợp rối loạn đường đông máu ngoại sinh do giảm nồng độ các yếu tố phức hệ prothrombin.

Xét nghiệm này nhạy nhất với sự thiếu hụt prothrombin.[81]

* *Định lượng fibrinogen:*

- Nguyên lý: với một lượng thừa thrombin, thời gian đông của mẫu huyết tương pha loãng sẽ tương quan trực tiếp với nồng độ fibrinogen.

- Đánh giá kết quả:

+ Nồng độ fibrinogen bình thường: 2-4g/l.

+ Nồng độ fibrinogen giảm: <2g/l.

+ Nồng độ fibrinogen tăng: >4g/l.[81]

* *Định lượng hoạt tính các yếu tố đông máu II, V, VII, X.*

- Nguyên lý: Dựa trên nguyên lý tiến hành xét nghiệm PT. Làm xét nghiệm PT sau khi cung cấp đầy đủ các thành phần, yếu tố cần thiết, trừ yếu tố cần định lượng. Trong điều kiện như vậy, PT phụ thuộc vào nồng độ yếu tố kiểm tra.

- Kết quả: bình thường nồng độ các yếu tố đông máu nằm trong khoảng 60 – 140% so với mẫu huyết tương bình thường.[81]

* *Định lượng hoạt tính các yếu tố đông máu VIII, IX, XI, XII.*

- Nguyên lý: Dựa trên tiến hành xét nghiệm APTT: Làm xét nghiệm APTT sau khi cung cấp đầy đủ các thành phần, yếu tố cần thiết, trừ yếu tố cần định lượng.

- Kết quả: Bình thường nồng độ các yếu tố VIII, IX nằm trong khoảng 30% đến 180% so với mẫu huyết tương bình thường.[81]

2.6. Xử lý số liệu

* Các số liệu trên được xử lý theo phương pháp thống kê y học trên chương trình STATA 12.0.

* Mô tả kết quả:

- Các biến số định lượng được trình bày theo giá trị trung bình và độ lệch chuẩn ($\bar{X} \pm SD$).

- Các biến số định tính được trình bày theo tỷ lệ %.

- Tính OR để xác định yếu tố nguy cơ tiền sản giật.

* Đánh giá sự khác biệt giữa nhóm phụ nữ mang thai với nhóm chứng:

So sánh giá trị trung bình của hai nhóm độc lập: các test thống kê T-test, Mann Whitney test hoặc Kruskal Walis test.

Sử dụng mô hình hồi quy tuyến tính đa biến để xác định liên quan giữa các kết quả xét nghiệm đông máu và các yếu tố của mẹ, của thai:

- Mọi liên quan giữa tuổi thai với SLTC, với fibrinogen.

- Mọi liên quan giữa PT với hoạt tính các yếu tố II, V, VII, X.

- Mọi liên quan giữa APTT với hoạt tính các yếu tố VIII, IX, XI, XII.

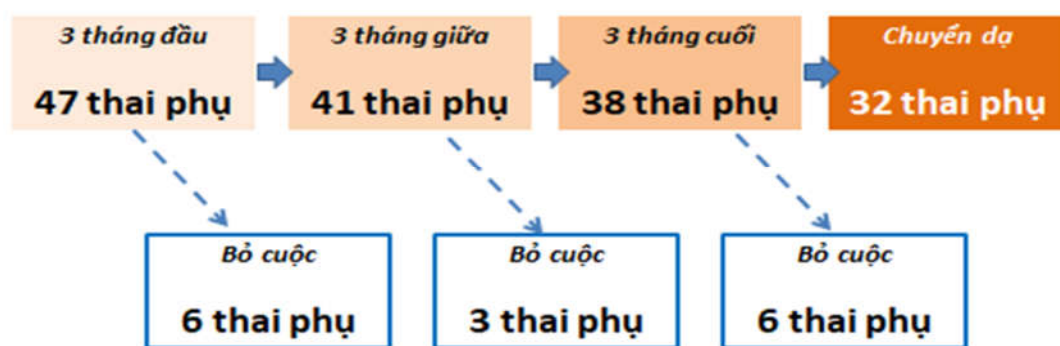
- Mọi liên quan giữa fibrinogen huyết tương với BMI của phụ nữ mang thai thuộc nhóm 3.

* Xử lý số liệu bị mất (missing) trong quá trình theo dõi phụ nữ mang thai:

Trong nghiên cứu, có một tỷ lệ nhất định phụ nữ mang thai thuộc nhóm theo dõi dọc bỏ cuộc không tiếp tục tham gia nghiên cứu ở các giai đoạn thai kỳ sau (mất dấu đối tượng). Hiện tượng mất dấu đối tượng (missing) khá phổ biến trong các nghiên cứu lâm sàng y học do nhiều nguyên nhân khác nhau.

Xuất phát từ thực tế này, các nhà thống kê trên thế giới đã đề xuất ra mô hình mô hình thống kê/hồi quy để dự báo giá trị missing từ các biến số có

liên quan, thuật ngữ thống kê tiếng Anh được mô tả là “multiple imputation”. Mục đích chính của phương pháp thống kê này là nhằm giảm và loại bỏ những sai lệch mang tính chủ quan do việc bỏ đi các bản ghi, giá trị missing trong bộ số liệu gây ra. Phần mềm thống kê sẽ tạo ra “m” bộ số liệu ước tính giá trị missing. Với mỗi bộ số liệu, giá trị của biến missing được ngẫu nhiên đưa vào mô hình thống kê dựa trên sự phân bố của các bộ số liệu được đưa vào. Kết quả ước tính cuối cùng của giá trị missing bằng giá trị trung bình ước tính từ “m” bộ số liệu ước tính giá trị missing. Đây là phương pháp được đánh giá có nhiều ưu điểm, hiện đang sử dụng phổ biến trong các nghiên cứu theo dõi y khoa: a) kết quả phân tích không bị sai chệch; b) sử dụng được tất cả các biến số, đảm bảo cỡ mẫu và lực thống kê; c) sử dụng được trên nhiều phần mềm thống kê chuẩn; d) kết quả dễ phiên giải. Nhược điểm duy nhất của phương pháp này là giảm phương sai/độ lệch chuẩn của biến số [82], [83], [84], [85]. Như vậy, dựa vào phương pháp “multiple imputation”, số liệu của nhóm phụ nữ mang thai được theo dõi dọc trong nghiên cứu này có 47 đối tượng mặc dù đã có một số phụ nữ mang thai không tiếp tục tham gia nghiên cứu ở các thời điểm khác nhau (sơ đồ 2.1).



Sơ đồ 2.1: Số phụ nữ mang thai tham gia nghiên cứu theo dõi dọc từng thời điểm

2.7. Đạo đức nghiên cứu

Đề tài là một phần của đề tài cấp thành phố “Nghiên cứu một số chỉ số đông máu ở phụ nữ khỏe mạnh trong lứa tuổi sinh đẻ và phụ nữ mang thai tại Hà Nội” được thực hiện từ tháng 1 năm 2012 đến tháng 12 năm 2013, đã được Hội đồng đạo đức y học của Bệnh viện Phụ sản Hà Nội thông qua.

Tất cả đối tượng đều được giải thích rõ ràng về mục đích, phương pháp tiến hành nghiên cứu và tình nguyện tham gia vào nghiên cứu này.

Mọi thông tin thu thập được đảm bảo bí mật cho bệnh nhân, chỉ phục vụ mục đích nghiên cứu.

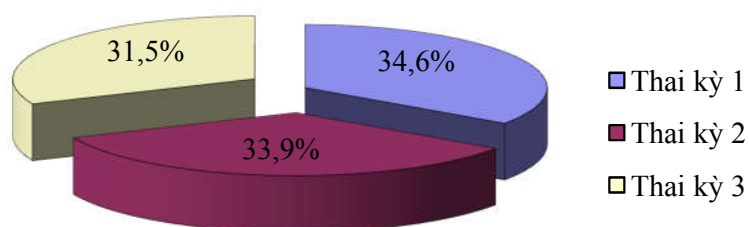
Từ kết quả nghiên cứu, lựa chọn thông tin có ích cho việc điều trị và tư vấn cho bệnh nhân, chỉ nhằm mục đích bảo vệ và nâng cao sức khỏe cho bệnh nhân, không nhằm mục đích nào khác.

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm một số chỉ số đông máu của phụ nữ mang thai qua các thai kỳ.

3.1.1. Mô tả một số đặc điểm về đối tượng nghiên cứu



Hình 3.1. Biểu đồ tỷ lệ % PNMT được thu nhận trong từng thai kỳ.

Nhận xét: Ở mỗi thai kỳ, số phụ nữ mang thai đều được thu nhận đủ cỡ mẫu cần thiết và tỷ lệ tương đương nhau.

Bảng 3.1: Một số đặc điểm của phụ nữ mang thai trong nhóm nghiên cứu

Đặc điểm	Đơn vị tính	Nhóm 1	Nhóm 2	Nhóm 3
		(n=261)	(n=255)	(n=238)
		(1)	(2)	(3)
		($\bar{X} \pm SD$)	($\bar{X} \pm SD$)	($\bar{X} \pm SD$)
Tuổi mẹ	Năm	27,75±7,61	27,69±7,74	27,23±9,30
Tuổi thai	Tuần	7,75±2,60	20,76±4,32	33,46±2,49
Chiều cao của mẹ	M	1,56±0,05	1,55±0,05	1,56±0,07
Cân nặng của mẹ	Kg	48,59±5,27	53,44±6,45*	60,22±7,00***
BMI của mẹ	Kg/m ²	19,95±1,96	22,23±2,50	24,4±2,35

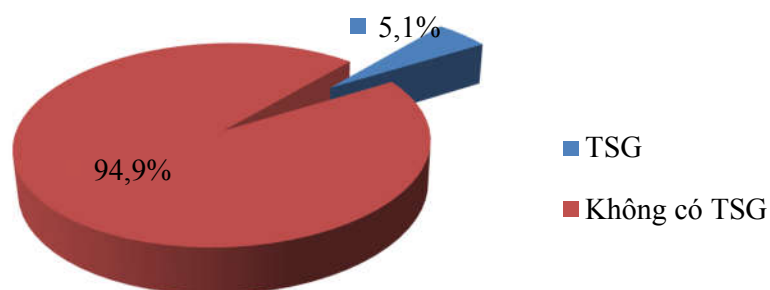
p* so với (1) < 0,05; **p* so với (1) < 0,001

Nhận xét: Bảng 3.1 cho thấy các phụ nữ mang thai ở các thai kỳ sau có cân nặng trung bình lớn hơn so với các phụ nữ mang thai ở thai kỳ 1.

Bảng 3.2: Đặc điểm sinh con so và con rạ của sản phụ

Thai kỳ	Sinh con so		Sinh con rạ	
	n	%	n	%
1	134	51,3	127	48,7
2	152	59,6	103	40,4
3	157	66,0	81	34,0
Tổng	443	58,8	311	41,2

Nhận xét: Bảng 3.2 cho thấy, ở thai kỳ 1 và thai kỳ 2, tỷ lệ phụ nữ mang thai sinh con so và con rạ tương đương nhau, trong khi nhóm thai kỳ 3 có số phụ nữ mang thai mang thai con so lớn hơn.

**Hình 3.2. Biểu đồ tỷ lệ % phụ nữ mang thai TSG được phát hiện trong nhóm 3.**

Nhận xét: Hình 3.2. cho thấy tỷ lệ PNMT có TSG ở nghiên cứu của chúng tôi là 5,1% trong tổng số PNMT nhóm 3 được thu nhận vào nghiên cứu.

Bảng 3.3. Mức độ TSG của các phụ nữ mang thai được phát hiện trong nghiên cứu.

Mức độ TSG	Số phụ nữ mang thai	Tỷ lệ %
Nhẹ	26	100
Nặng	0	0
Tổng	26	100

Nhận xét: Bảng 3.3 cho thấy 100% phụ nữ mang thai TSG được phát hiện trong nghiên cứu của chúng tôi đều mới ở mức độ nhẹ.

3.1.2. Kết quả của nghiên cứu mô tả cắt ngang về đặc điểm một số chỉ số đông máu của phụ nữ mang thai qua các thai kỳ:

3.1.2.1. Các chỉ số đông máu của nhóm PNMT ba tháng đầu (nhóm 1).

Bảng 3.4. Một số chỉ số đông máu vòng đầu trung bình của nhóm 1.

Chỉ số	Đơn vị tính	Nhóm 1 (n=261) ($\bar{X} \pm SD$)	Nhóm chứng (n=75) ($\bar{X} \pm SD$)	p
SLTC	G/L	228,66±49,53	248,87±36,70	<0,001**
Fibrinogen	g/L	3,45±0,53	2,71±0,36	<0,001**
PT	Giây	11,55±0,74	11,65±0,50	>0,05
PT%	%	101,61±12,35	99,91±9,10	<0,005*
INR		0,99±0,06	1,00±0,04	>0,05**
APTT	Giây	27,96±1,33	28,23±1,63	<0,01**
rAPTT		0,96±0,07	1,05±0,06	<0,001**

*T-test/ **Mann Whitney test

Nhận xét: Bảng 3.4 cho thấy, ngoại trừ PT và INR, các chỉ số đông máu vòng đầu trung bình của nhóm 1 đều khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng, trong đó nồng độ fibrinogen trung bình cao hơn và APTT trung bình rút ngắn, số lượng tiểu cầu trung bình thấp hơn nhóm chứng.

Bảng 3.5. Số phụ nữ mang thai có thay đổi chỉ số đông máu vòng đầu ở nhóm 1

Loại thay đổi	Số lượng	Tỷ lệ %
Giảm SLTC	10	4%
Tăng fibrinogen	42	16%
PT rút ngắn	46	17,6%
APTT rút ngắn	19	7,3%
Giảm SLTC và tăng fibrinogen	4	1,5%
Tăng fibrinogen và PT rút ngắn	28	10,7%
PT rút ngắn và APTT rút ngắn	16	6,1%

Nhận xét: Bảng 3.5 cho thấy loại thay đổi đông máu vòng đầu hay gặp nhất ở nhóm 1 là rút ngắn PT, thứ hai là tăng fibrinogen và thứ ba là xuất hiện đồng thời tăng fibrinogen và rút ngắn PT.

Bảng 3.6. Kết quả định lượng hoạt tính trung bình một số YTĐM nhóm 1.

Chỉ số	Nhóm 1	Nhóm chứng	p
	(n=84)	(n=75)	
	($\bar{X} \pm SD$)	($\bar{X} \pm SD$)	
Yếu tố II (%)	96,16±19,92	110,86±13,52	<0,001
Yếu tố V (%)	74,88±19,92	107,2±13,52	<0,001
Yếu tố VII (%)	87,66±23,08	97,83±22,29	<0,01
Yếu tố VIII (%)	69,41±27,37	82,51±23,17	<0,01
Yếu tố IX (%)	74,56±18,18	62,24±11,40	<0,05
Yếu tố X (%)	97,88±21,23	101,59±22,43	>0,05
Yếu tố XI (%)	88,21±57,66	95,65±14,79	<0,05
Yếu tố XII (%)	56,91±28,67	58,73±20,87	>0,05

Mann Whitney test

Nhận xét: Bảng 3.6 cho thấy hoạt tính trung bình yếu tố X và XII của nhóm 1 không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng (p đều $> 0,05$); trong khi đó các yếu tố II, V, VII, VIII, XI lại thấp hơn so với nhóm chứng một cách có ý nghĩa thống kê và yếu tố IX cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng.

Bảng 3.7. Số phụ nữ mang thai có thay đổi hoạt tính yếu tố đông máu ở nhóm 1

Loại thay đổi	Số lượng	Tỷ lệ %
Tăng yếu tố II	3	3,6%
Tăng yếu tố VII	3	3,6%
Tăng yếu tố X	5	6%
Giảm yếu tố V	10	12%
Giảm yếu tố VIII	13	15,6%
Giảm yếu tố XII	46	54,8%
Giảm yếu tố V và yếu tố VIII	8	9,6%

Nhận xét: Bảng 3.7 cho thấy, ở nhóm I, loại thay đổi hoạt tính yếu tố đông máu hay gặp nhất là giảm yếu tố XII. Các yếu tố V và VIII cũng giảm ở một số phụ nữ mang thai, đáng lưu ý là có 8 phụ nữ mang thai giảm đồng thời yếu tố V và VIII chiếm 9,6%.

3.1.2.2. Các chỉ số đông máu của nhóm PNMT ba tháng giữa (nhóm 2).

Bảng 3.8. Một số chỉ số đông máu vòng đầu trung bình của nhóm 2.

Chỉ số	Đơn vị tính	Nhóm 2	Nhóm chứng	p
		(n=255) ($\bar{X} \pm SD$)	(n=75) ($\bar{X} \pm SD$)	
SLTC	G/L	216,55±47,83	248,87±36,7	<0,001**
Fibrinogen	g/L	3,68±0,48	2,71±0,36	<0,001**
PT	Giây	11,22±0,64	11,65±0,50	<0,01**
PT%	%	107,48±12,28	99,91±9,10	<0,001*
INR		0,97±0,06	1,00±0,04	<0,01**
APTT	Giây	27,47±2,18	28,23±1,63	<0,001**
rAPTT		0,94±0,08	1,05±0,06	<0,001**

*T-test/ **Mann Whitney test

Nhận xét: Bảng 3.8. cho thấy các chỉ số xét nghiệm đông máu vòng đầu trung bình của nhóm phụ nữ mang thai ba tháng giữa (nhóm 2) đều khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng (p <0,01 hoặc 0,001). Trong các chỉ số đó, nồng độ fibrinogen trung bình và PT% trung bình cao hơn và các chỉ số còn lại thấp hơn so với nhóm chứng.

Bảng 3.9. Số phụ nữ mang thai có thay đổi chỉ số đông máu vòng đầu ở nhóm 2

Loại thay đổi	Số lượng	Tỷ lệ
Giảm SLTC	37	14,5%
Tăng fibrinogen	77	30,1%
PT rút ngắn	74	29%
APTT rút ngắn	26	10,2%
Giảm SLTC và tăng fibrinogen	23	9,0%
Tăng fibrinogen và PT rút ngắn	35	13,7%
PT rút ngắn và APTT rút ngắn	17	6,7%

Nhận xét: Bảng 3.9 cho thấy loại thay đổi chỉ số đông máu hay gặp nhất ở thai kỳ 2 lần lượt là tăng fibrinogen (30,1%), PT rút ngắn (29%) tăng fibrinogen và rút ngắn PT (13,7%).

Bảng 3.10. Kết quả định lượng hoạt tính trung bình một số YTĐM nhóm 2.

Chỉ số	Nhóm 2	Nhóm chứng	p
	(n=83)	(n=75)	
	($\bar{X} \pm SD$)	($\bar{X} \pm SD$)	
Yếu tố II (%)	98,5±17,99	110,86±13,52	<0,001
Yếu tố V (%)	68,9±28,06	107,2±13,52	<0,01
Yếu tố VII (%)	140,84±41,05	97,83±22,29	<0,001
Yếu tố VIII (%)	90,53±35,05	82,51±23,17	>0,05
Yếu tố IX (%)	81,3±23,38	62,24±11,40	<0,001
Yếu tố X (%)	117,79±29,48	101,59±22,43	<0,001
Yếu tố XI (%)	90,15±10,67	95,65±14,79	<0,001
Yếu tố XII (%)	80,67±39,11	58,73±20,87	<0,001

Mann Whitney test

Nhận xét: Bảng 3.10 cho thấy hoạt tính trung bình yếu tố VIII ở nhóm phụ nữ mang thai ba tháng giữa (nhóm 2) không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($p > 0,05$). Trong khi đó hoạt tính trung bình yếu tố II, V và yếu tố XI lại thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng còn các yếu tố VII, IX và XII lại cao hơn so với nhóm chứng (p đều <0,001).

Bảng 3.11. Số PNMT có thay đổi hoạt tính yếu tố đông máu ở nhóm 2

Loại thay đổi	Số lượng	Tỷ lệ
Tăng yếu tố VII	28	33,6%
Tăng yếu tố VIII	1	1,2%
Tăng yếu tố X	18	21,7%
Giảm yếu tố V	34	42%
Giảm yếu tố XI	20	24%
Giảm yếu tố XII	14	16,9%
Tăng yếu tố VII, VIII, X	10	12%

Nhận xét: Bảng 3.11 cho thấy loại thay đổi hoạt tính yếu tố đông máu hay gặp nhất ở nhóm 2 là giảm yếu tố V (42%) và tăng yếu tố VII (33,6%).

3.1.2.3. Các chỉ số đông máu của nhóm phụ nữ mang thai ba tháng cuối (nhóm 3).

Bảng 3.12. Một số chỉ số đông máu vòng đầu trung bình của nhóm 3.

Chỉ số	Đơn vị tính	Nhóm 3 (n=238) ($\bar{X} \pm SD$)	Nhóm chứng (n=75) ($\bar{X} \pm SD$)	p
SLTC	G/L	204,81±62,45	248,87±36,70	<0,001**
Fibrinogen	g/L	4,04±0,30	2,71±0,36	<0,001**
PT	Giây	11,06±0,81	11,65±0,50	<0,01**
PT%	%	111,20±14,31	99,91±9,10	<0,01*
INR		0,95±0,02	1±0,04	<0,01**
APTT	Giây	27,63±1,99	28,23±1,63	<0,001**
rAPTT		0,94±0,03	1,05±0,06	<0,01**

*T test

**Mann Whitney test

Nhận xét: Bảng 3.12 cho thấy, ở nhóm phụ nữ mang thai ba tháng cuối (nhóm 3), tất cả các chỉ số đông máu vòng đầu trung bình đều thay đổi có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng, trong đó chỉ có nồng độ fibrinogen trung bình và PT% trung bình cao hơn còn các chỉ số còn lại thấp hơn nhóm chứng.

Bảng 3.13. Số PNMT có thay đổi chỉ số đông máu vòng đầu ở nhóm 3

Loại thay đổi	Số lượng	Tỷ lệ
Giảm SLTC	57	23,9%
Tăng fibrinogen	97	40,8%
PT rút ngắn	108	45,4%
APTT rút ngắn	23	9,7%
Giảm SLTC và tăng fibrinogen	53	22,3%
Tăng fibrinogen và PT rút ngắn	56	23,5%
PT rút ngắn và APTT rút ngắn	21	8,8%

Nhận xét: Bảng 3.13 cho thấy, ở nhóm 3, loại thay đổi chỉ số đông máu vòng đầu hay gặp nhất là PT rút ngắn, tăng fibrinogen và giảm SLTC.

Bảng 3.14. Kết quả định lượng hoạt tính trung bình một số YTĐM nhóm 3.

Chỉ số	Nhóm 3	Nhóm chứng	p
	(n=74)	(n=75)	
	($\bar{X} \pm SD$)	($\bar{X} \pm SD$)	
Yếu tố II (%)	91,37±15,95	110,86±12,03	<0,001
Yếu tố V (%)	76,45±31,01	107,2±13,52	< 0,05
Yếu tố VII (%)	149,67±50,68	97,83±22,29	<0,001
Yếu tố VIII (%)	119,70±53,61	82,51±23,17	<0,001
Yếu tố IX (%)	108,50±26,67	62,24±11,40	<0,001
Yếu tố X (%)	130,46±49,54	101,59±22,43	<0,001
Yếu tố XI (%)	88,32±34,80	95,65±14,79	<0,05
Yếu tố XII (%)	124,16±60,54	58,73±20,87	<0,001

*Kruskal Wallis test

Nhận xét: Bảng 3.14 cho thấy ở nhóm phụ nữ mang thai ba tháng cuối (nhóm 3), hoạt tính trung bình tất cả các yếu tố đông máu đều khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng, trong đó yếu tố II, V, XI thấp hơn, các yếu tố còn lại cao hơn.

Bảng 3.15. Số PNMT có thay đổi hoạt tính yếu tố đông máu ở nhóm 3

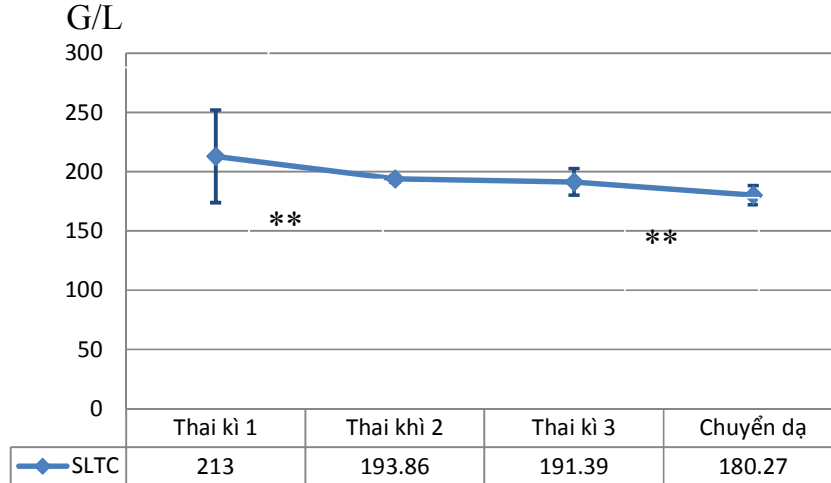
Kiểu thay đổi	Số lượng	Tỷ lệ
Tăng yếu tố VII	28	37,8%
Tăng yếu tố VIII	12	16,2%
Tăng yếu tố X	29	39,2%
Tăng yếu tố XII	5	6,7%
Giảm yếu tố V	31	41,2%
Giảm yếu tố XI	3	4,1%
Giảm yếu tố XII	13	17,6%
Tăng yếu tố VII, VIII, X, XII	10	13,5%

Nhận xét: Bảng 3.15 cho thấy kiểu thay đổi hoạt tính trung bình yếu tố đông máu hay gặp nhất ở nhóm 3 là giảm yếu tố V, tăng yếu tố X và tăng yếu tố VII.

3.2. Diễn biến một số chỉ số đông máu qua các thai kỳ và mối tương quan với một số đặc điểm của phụ nữ mang thai.

3.2.1. Kết quả nghiên cứu theo dõi dọc diễn biến một số chỉ số đông máu qua các thai kỳ và mối tương quan với một số đặc điểm của phụ nữ mang thai

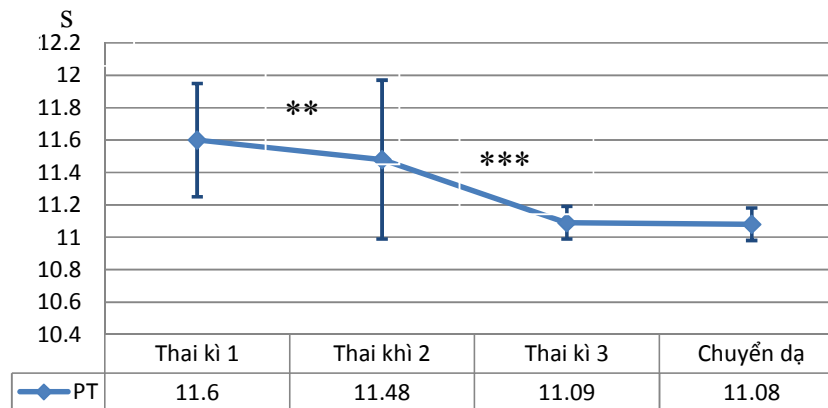
3.2.1.1. Diễn biến số lượng tiểu cầu qua các thai kỳ



Hình 3.3. Biểu đồ diễn biến của SLTC trung bình qua các thời điểm theo dõi.

Nhận xét: Hình 3.3 cho thấy, SLTC trung bình của phụ nữ mang thai giảm dần theo thai kỳ và thấp nhất ở thời điểm chuyển dạ.

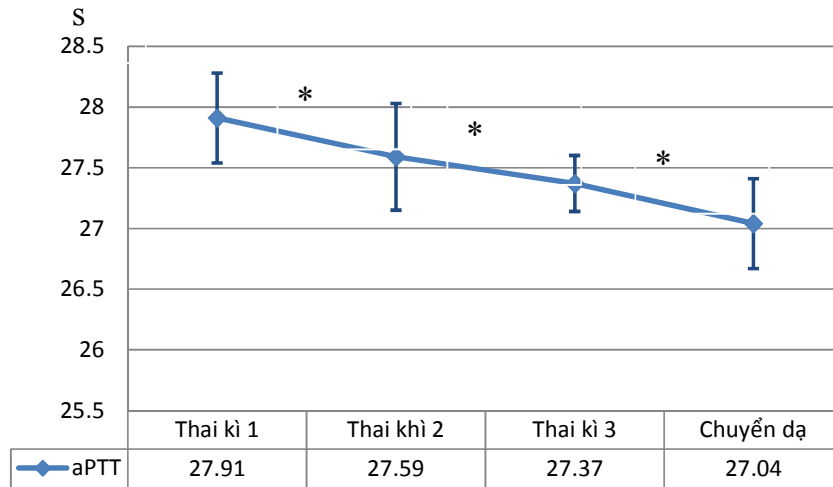
3.2.1.2. Diễn biến PT qua các thai kỳ



Hình 3.4. Biểu đồ diễn biến của PT trung bình qua các thời điểm theo dõi.

Nhận xét: Hình 3.4. cho thấy, PT trung bình rút ngắn dần theo các thai kỳ và ngắn nhất ở thời điểm chuyển dạ.

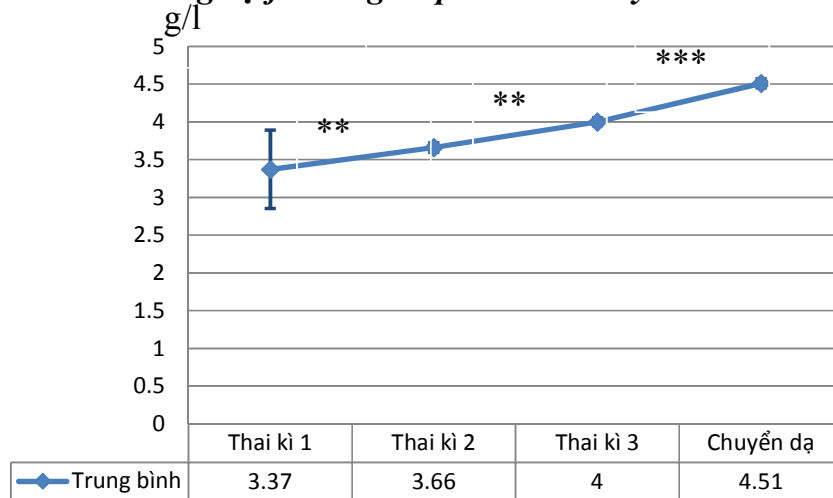
3.2.1.3. Diễn biến APTT qua các thai kỳ



Hình 3.5. Biểu đồ diễn biến của APTT trung bình qua các thời điểm theo dõi.

Nhận xét: Hình 3.5 cho thấy, APTT trung bình rút ngắn dần trong thai kỳ và ngắn nhất ở thời điểm chuyển dạ.

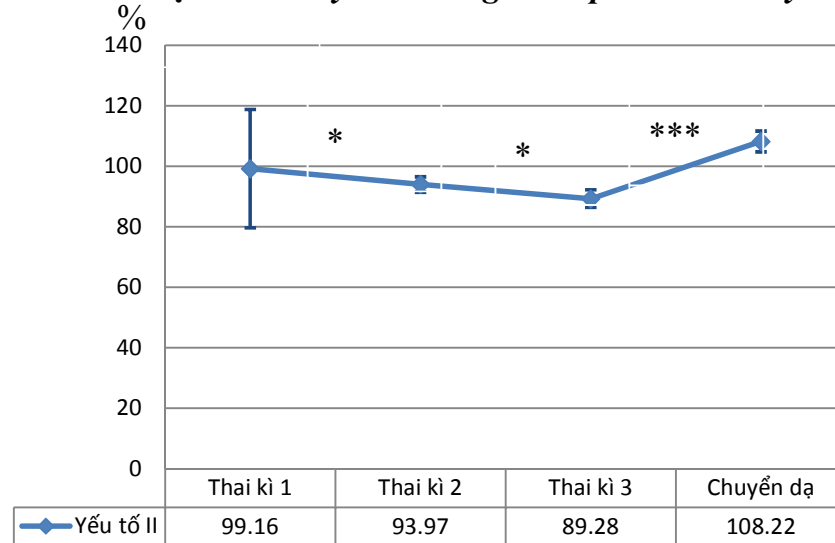
3.2.1.4. Diễn biến nồng độ fibrinogen qua các thai kỳ



Hình 3.6. Biểu đồ diễn biến của nồng độ fibrinogen trung bình qua các thời điểm theo dõi

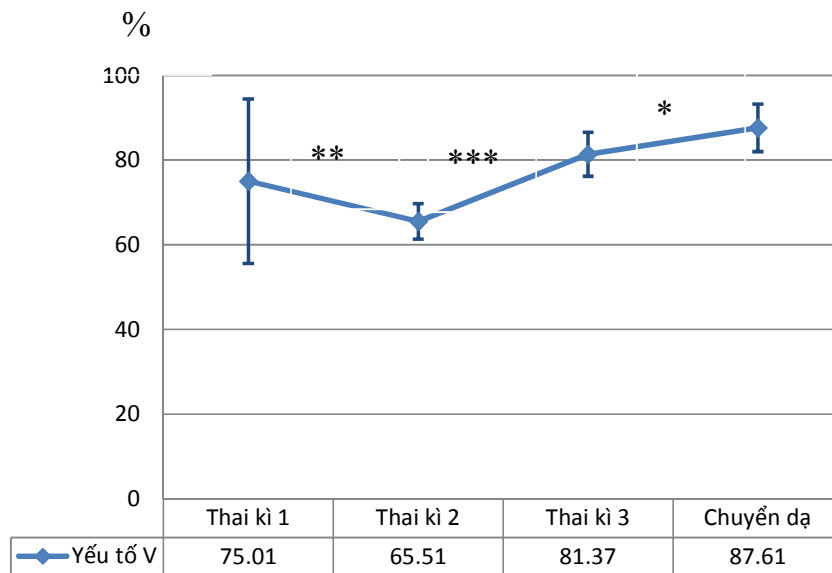
Nhận xét: Hình 3.6. cho thấy, nồng độ fibrinogen trung bình tăng cao dần theo thai kỳ và cao nhất ở thời điểm chuyển dạ.

3.2.1.5. Diễn biến hoạt tính các yếu tố đông máu qua các thai kỳ



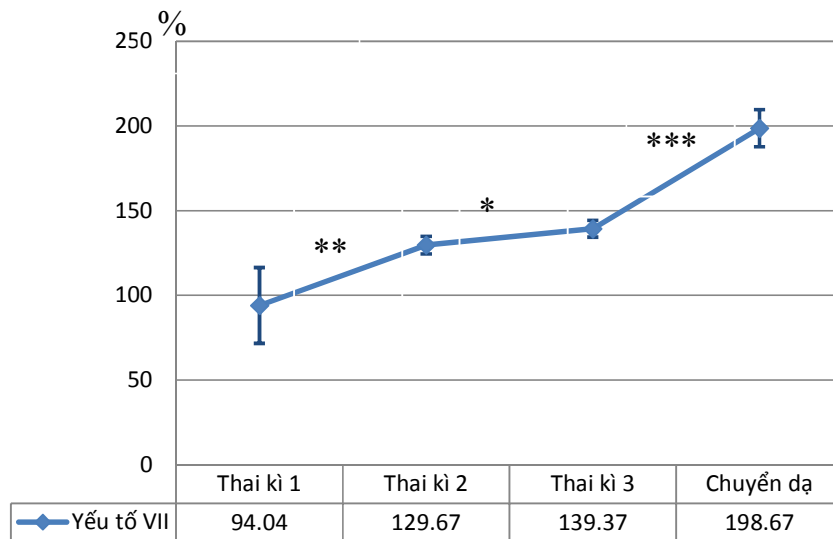
Hình 3.7. Biểu đồ diễn biến hoạt tính trung bình yếu tố II qua các thai kỳ

Nhận xét: Hình 3.7 cho thấy hoạt tính trung bình yếu tố II giảm nhẹ từ thai kỳ 1 đến thai kỳ 3 và tăng lên vào thời điểm chuyển dạ.



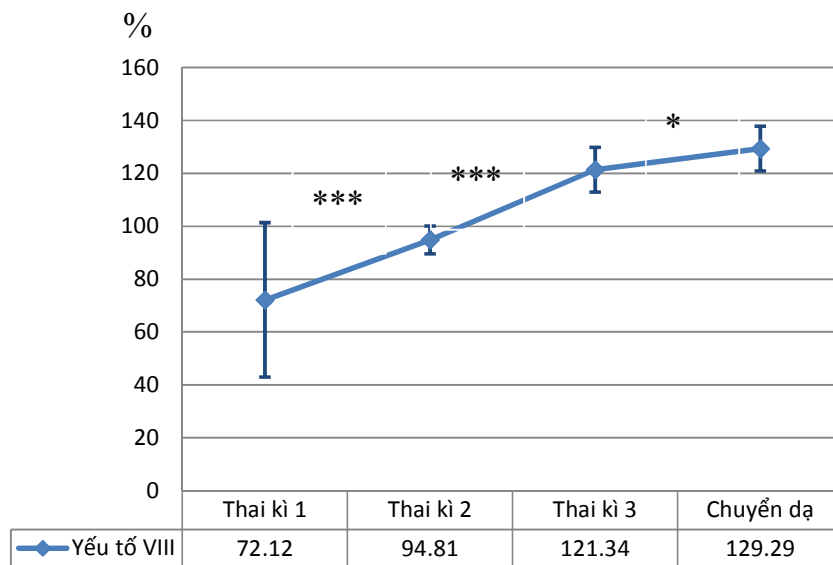
Hình 3.8. Biểu đồ diễn biến hoạt tính trung bình yếu tố V qua các thai kỳ

Nhận xét: Hình 3.8 cho thấy hoạt tính trung bình yếu tố V lúc đầu giảm, sau đó tăng lên nhưng nhìn chung, mức thay đổi không đáng kể.



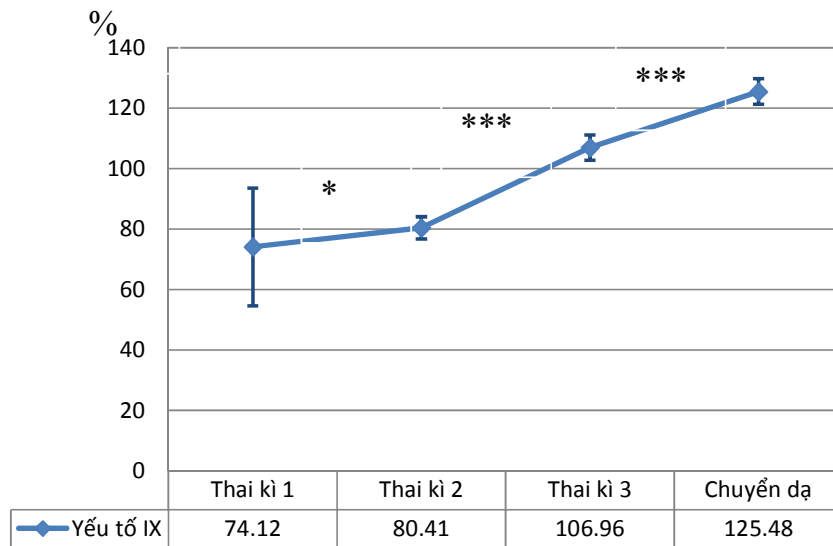
Hình 3.9. Diễn biến hoạt tính trung bình yếu tố VII qua các thai kỳ

Nhận xét: Hình 3.9 cho thấy hoạt tính trung bình yếu tố VII tăng lên rất mạnh theo từng thai kỳ và tăng cao nhất khi chuyển dạ.



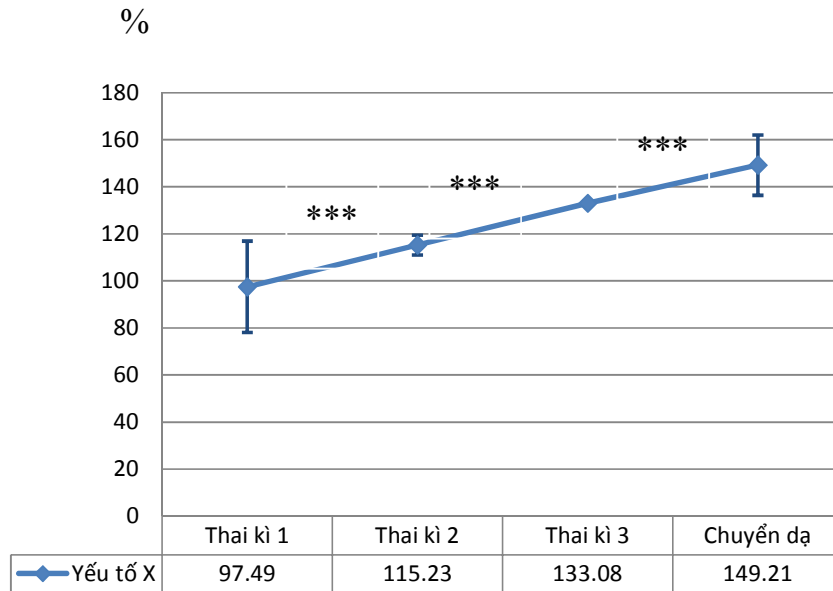
Hình 3.10. Diễn biến hoạt tính trung bình yếu tố VIII qua các thai kỳ

Nhận xét: Hình 3.10 cho thấy hoạt tính trung bình yếu tố VIII tăng cao từ thai kỳ 1 đến khi chuyển dạ.



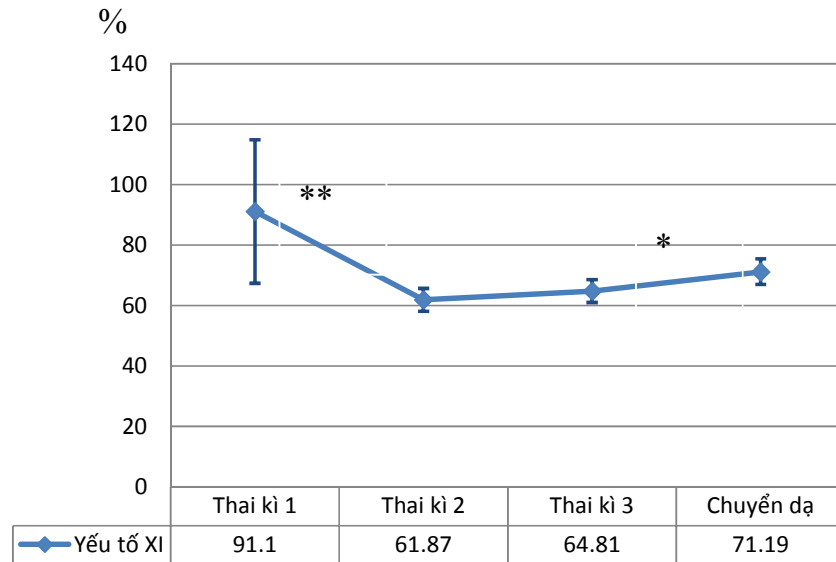
Hình 3.11. Biểu đồ diễn biến hoạt tính trung bình yếu tố IX qua các thai kỳ

Nhận xét: Hình 3.11 cho thấy hoạt tính trung bình yếu tố IX tăng mạnh từ thai kỳ đầu đến khi chuyển dạ.



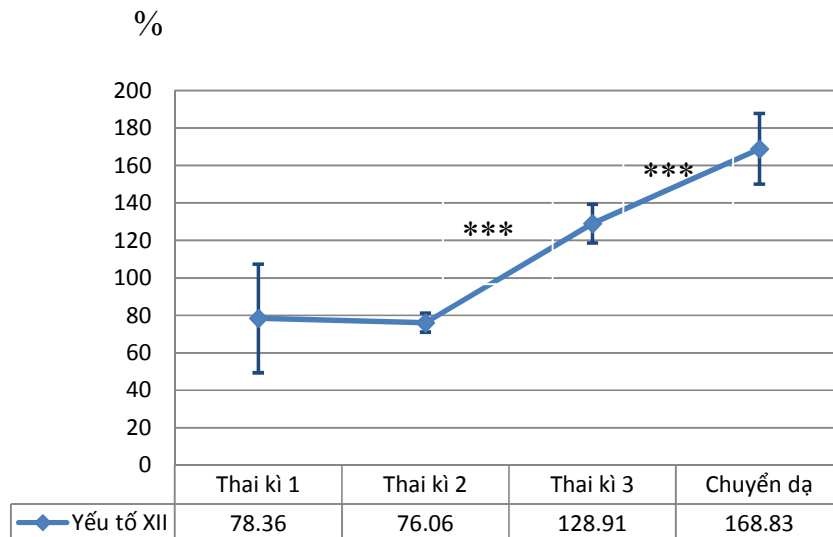
Hình 3.12. Biểu đồ diễn biến hoạt tính trung bình yếu tố X qua các thai kỳ

Nhận xét: Hình 3.12 cho thấy hoạt tính trung bình yếu tố X tăng mạnh qua các thai kỳ và khi chuyển dạ.



Hình 3.13. Diễn biến hoạt tính trung bình yếu tố XI qua các thai kỳ

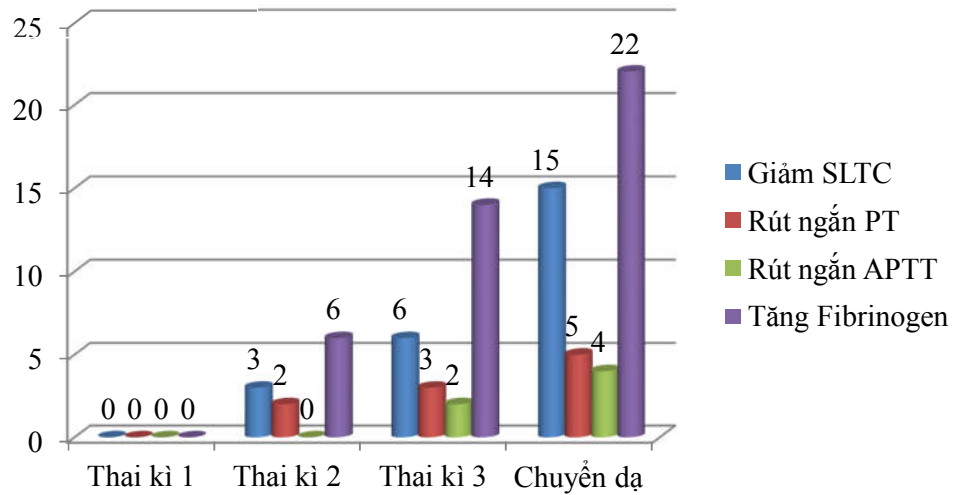
Nhận xét: Hình 3.13 cho thấy hoạt tính trung bình yếu tố XI giảm rõ rệt qua các thai kỳ, kể cả khi chuyển dạ.



Hình 3.14. Diễn biến hoạt tính trung bình yếu tố XII qua các thai kỳ

Nhận xét: Hình 3.14 cho thấy hoạt tính trung bình yếu tố XII tăng mạnh từ thai kỳ 1 đến khi chuyển dạ.

Số phụ nữ mang thai



Hình 3.15. Biểu đồ số PNMT có biến đổi các chỉ số ĐMVD qua thai kỳ

Nhận xét: Hình 3.15 cho thấy: các phụ nữ mang thai có kết quả xét nghiệm ĐMVD trung bình hoàn toàn bình thường ở thai kỳ 1 nhưng khi xét nghiệm ở các thai kỳ sau, vẫn có một số phụ nữ mang thai có kết quả bất thường, trong đó tăng nồng độ fibrinogen và giảm SLTC gặp ở nhiều phụ nữ mang thai nhất.

3.2.1.6. Mối liên quan giữa một số chỉ số đông máu với một số đặc điểm của phụ nữ mang thai.

a) So sánh các chỉ số đông máu vòng đầu và định lượng hoạt tính các yếu tố đông máu giữa phụ nữ mang thai sinh con so và sinh con rạ.

Bảng 3.16. So sánh các chỉ số đông máu vòng đầu trung bình giữa phụ nữ mang thai sinh con so và con rạ

Nhóm	Con so (n=443)	Con rạ (n=311)	p
Xét nghiệm	($\bar{X} \pm SD$)	($\bar{X} \pm SD$)	
SLTC	230,25±31,59	127,17±27,44	<0,01
Fibrinogen	3,41±0,43	3,47±0,48	>0,05
PT	11,97±0,53	11,18±0,51	<0,001
PT%	95,27±11,13	108,26±9,64	<0,001
INR	1,05±0,04	0,97±0,04	<0,001
APTT	27,61±1,90	27,29±1,98	<0,01
rAPTT	0,97±0,11	0,95±0,09	<0,01

Mann Whitney test

Nhận xét: Bảng 3.16 cho thấy, SLTC trung bình của nhóm phụ nữ mang thai sinh con lần 2 trở lên giảm thấp hơn, PT trung bình và APTT trung bình cũng có xu hướng rút ngắn so với nhóm sinh con lần đầu với p lần lượt <0,01; 0,001 và 0,01.

Bảng 3.17. So sánh định lượng hoạt tính trung bình các yếu tố đông máu giữa phụ nữ mang thai sinh con so và con rạ trên cả ba nhóm nghiên cứu

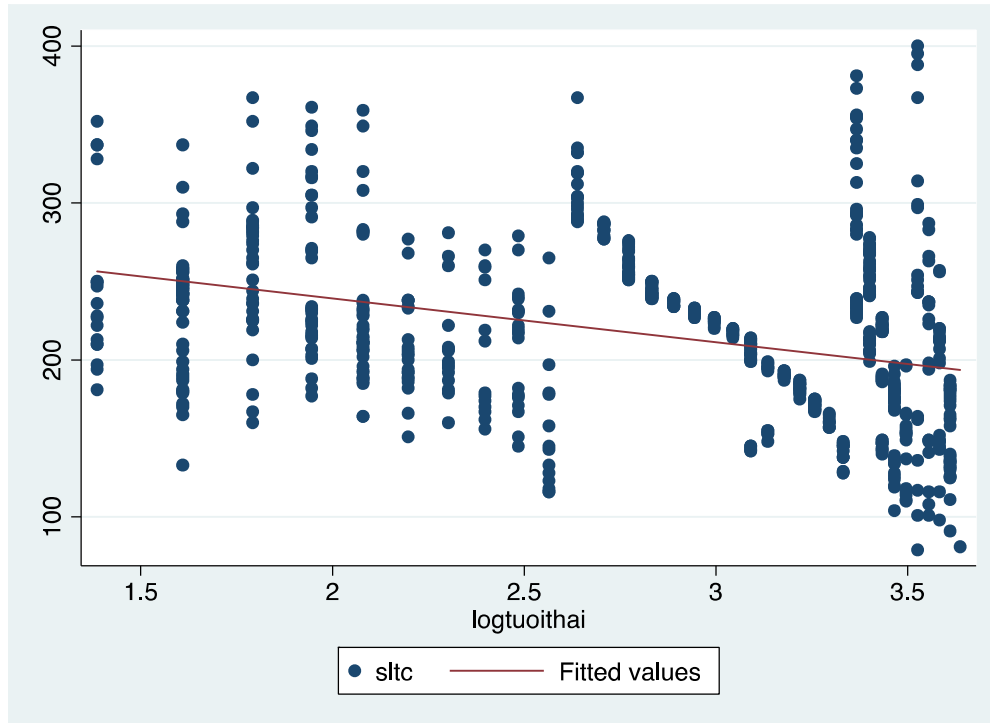
Xét nghiệm	Con so (n=150) ($\bar{X} \pm SD$)	Con rạ (n=91) ($\bar{X} \pm SD$)	p
Yếu tố II (%)	93,07±18,32	101,69±19,20	<0,05
Yếu tố V (%)	74,50±21,66	74,79±17,45	>0,05
Yếu tố VII (%)	87,94±26,05	87,95±18,00	>0,05
Yếu tố VIII (%)	65,55±24,60	73,81±30,95	>0,05
Yếu tố IX (%)	76,51±18,82	71,08±16,05	>0,05
Yếu tố X (%)	100,02±22,39	96,18±18,34	>0,05
Yếu tố XI (%)	97,72±30,40	73,04±24,80	<0,05
Yếu tố XII (%)	116,91±19,32	119,28±33,52	>0,05

Mann Whitney test

Nhận xét: Bảng 3.17 cho thấy, ở nhóm phụ nữ mang thai mang thai lần thứ hai trở lên, ngoài hoạt tính trung bình của yếu tố II cao và hoạt tính trung bình yếu tố XI thấp hơn nhóm mang thai lần đầu có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$, các yếu tố khác không khác biệt giữa hai nhóm phụ nữ mang thai.

b) Mối liên quan giữa một số chỉ số đông máu với đặc điểm bà mẹ, thai và diễn biến thai nghén.

*** Mối liên quan giữa tuổi thai với số lượng tiểu cầu**



Biểu đồ 3.1. Phương trình tuyến tính giữa tuổi thai với số lượng tiểu cầu

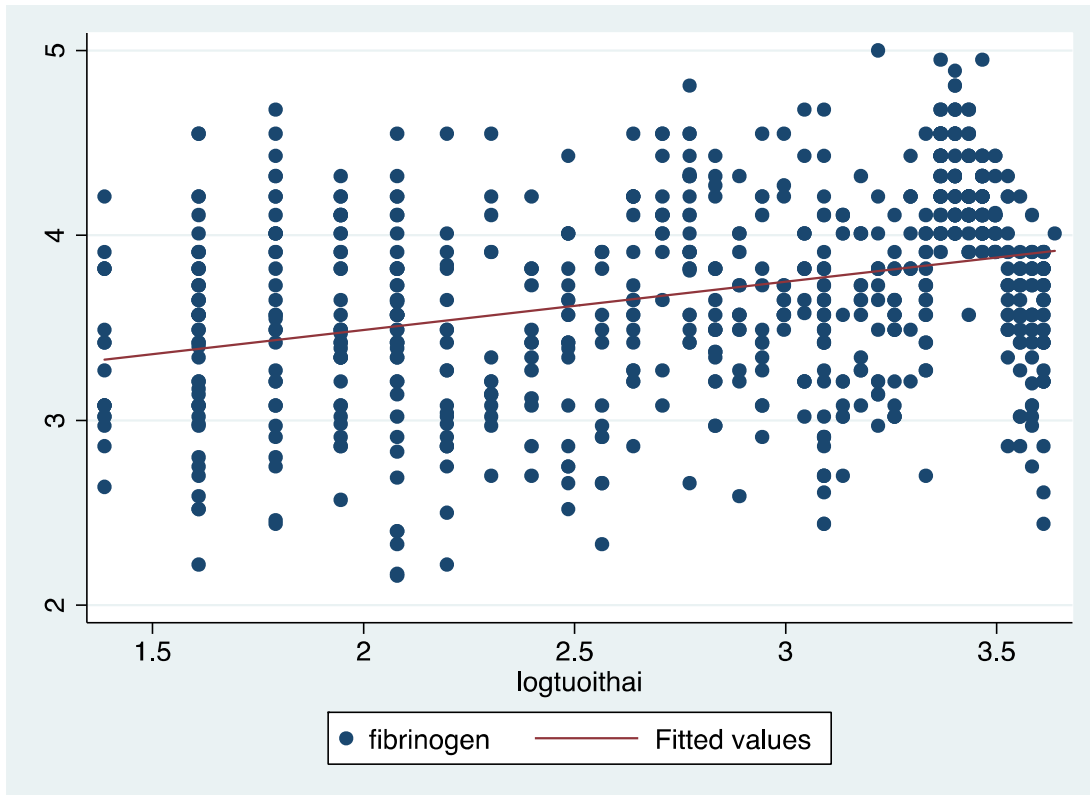
$$\text{Số lượng tiểu cầu} = 294,888 - 27,872 * \log(\text{tuổi thai})$$

$$p < 0,001$$

$$R^2 = 0,41$$

Nhận xét: Biểu đồ 3.1 cho thấy có thể xây dựng được phương trình tuyến tính giữa tuổi thai với số lượng tiểu cầu, phương trình này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ và R^2 là 0,41.

*** Mối liên quan giữa tuổi thai với nồng độ fibrinogen**



Biểu đồ 3.2. Phương trình tuyến tính giữa tuổi thai với Fibrinogen

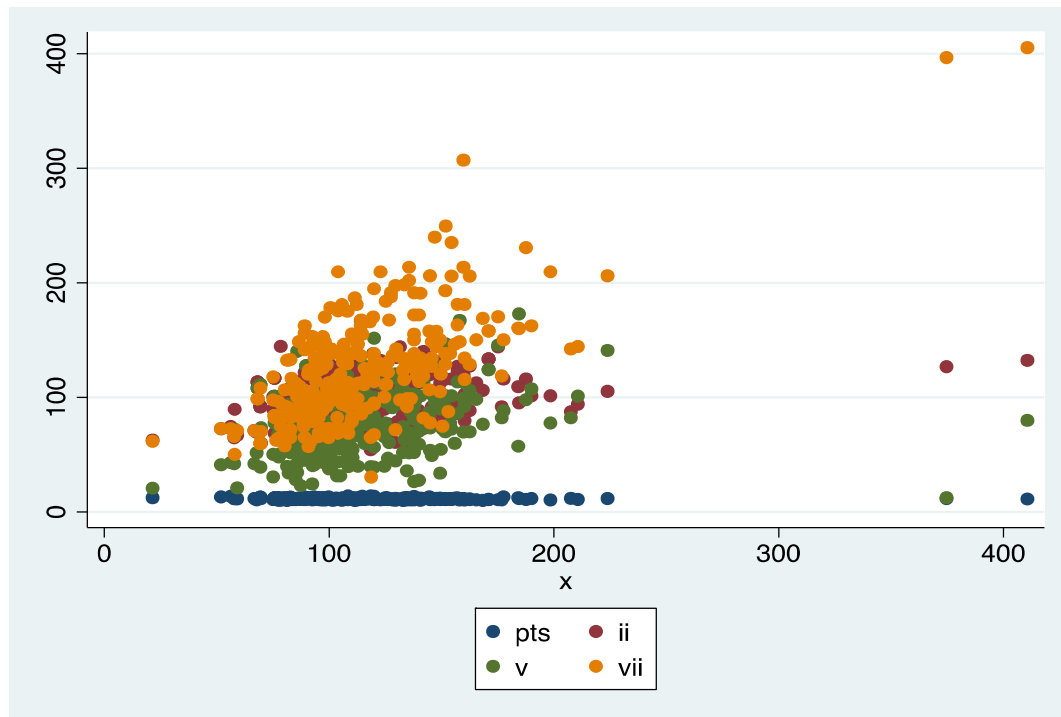
$$Fibrinogen = 12,967 + 0,2609 * \log (tuổi\ thai)$$

$$p < 0,001$$

$$R\text{-squared} = 0,52$$

Nhận xét: Biểu đồ 3.2 cho thấy có thể xây dựng được phương trình tuyến tính giữa tuổi thai với fibrinogen, phương trình này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ và R^2 là 0,52.

*** Mối liên quan giữa PT với hoạt tính các yếu tố II, V, VII, X**



Biểu đồ 3.3. Phương trình tuyến tính giữa PT và hoạt tính yếu tố II, V, VII, X

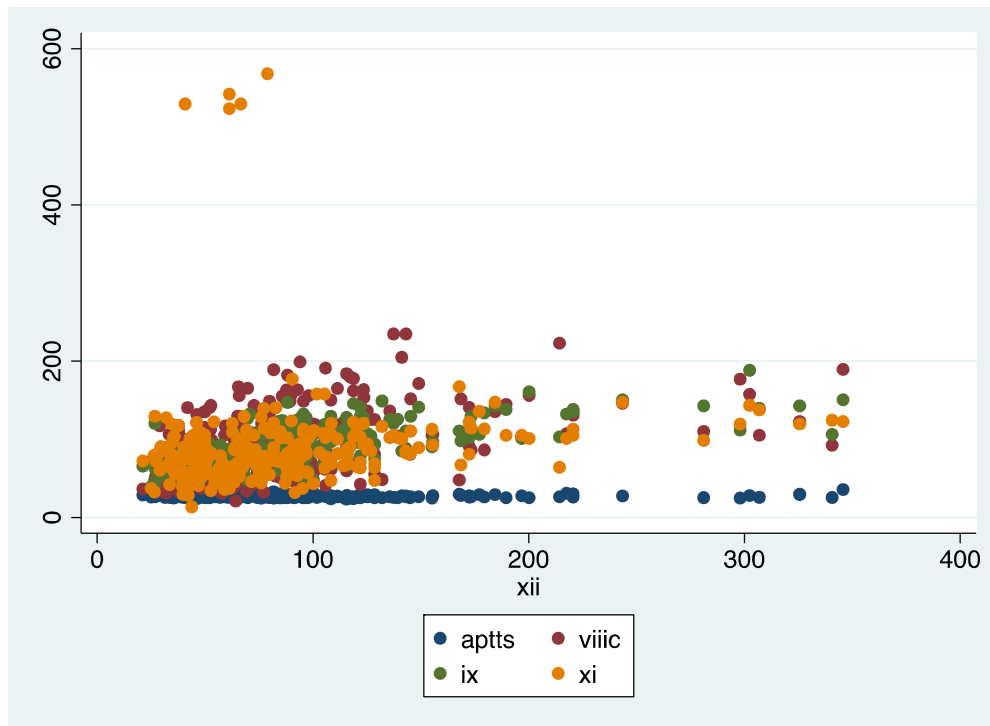
$$PT = 12,0836 - 0,00126 * II - 0,000898 * V - 0,41 * VII + 0,0017 * X$$

$$p < 0,0001$$

$$R\text{-squared} = 0,69$$

Nhận xét: Biểu đồ 3.3 cho thấy có thể xây dựng được phương trình tuyến tính giữa PT và hoạt tính yếu tố II, V, VII, X, phương trình này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,0001$ và R^2 là 0,69. Trong các yếu tố đó, yếu tố có thể giải thích sự thay đổi PT rõ nhất là yếu tố VII.

***Mối liên quan giữa APTT với hoạt tính các yếu tố VII, IX, XI, XII**



Biểu đồ 3.4. Phương trình tuyến tính giữa APTT và yếu tố VIII, IX, XI, XII

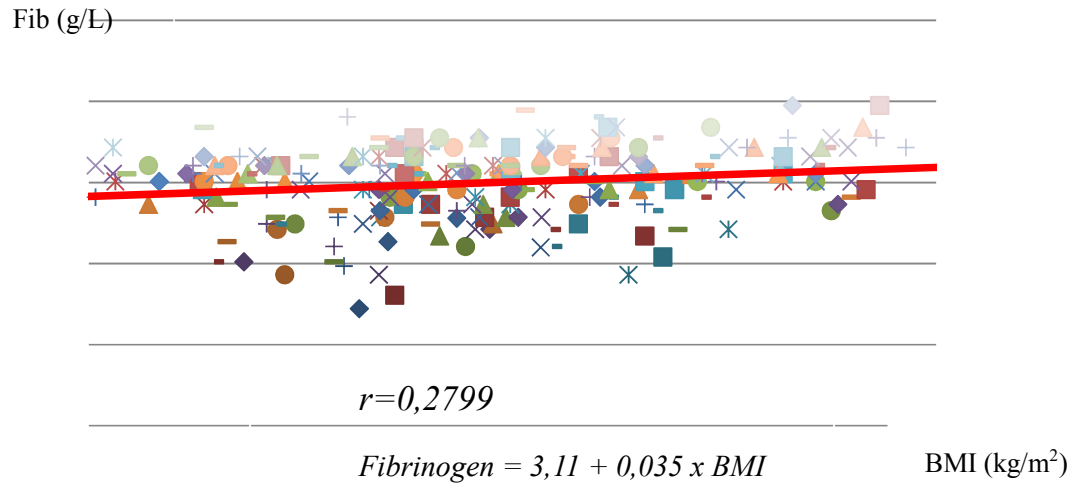
$$\text{APTT} = 29,869 - 0,03415 * \text{VIII} - 0,0169 * \text{IX} + 0,00014 * \text{XI} + 0,00587 * \text{XII}$$

$$p < 0,001$$

$$R\text{-square} = 0,38$$

Nhận xét: Biểu đồ 3.4 cho thấy có thể xây dựng được phương trình tuyến tính giữa PT và hoạt tính yếu tố VIII, IX, XI, XII, phương trình này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ và R^2 là 0,38. Trong các yếu tố đó, yếu tố có thể giải thích sự thay đổi APTT rõ nhất là yếu tố VIII.

***Mối liên quan giữa nồng độ fibrinogen huyết tương với BMI của phụ nữ mang thai thuộc nhóm 3.**



Biểu đồ 3.5. Phương trình tuyến tính giữa nồng độ fibrinogen huyết tương với BMI của phụ nữ mang thai ở nhóm phụ nữ mang thai ba tháng cuối.

Vậy có thể viết phương trình như sau:

$$Fibrinogen = 3,11 + 0,035 \times BMI$$

Nhận xét: Biểu đồ 3.5 cho thấy, có thể dự đoán được nồng độ fibrinogen theo BMI của người mẹ, phương trình có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$ và R^2 là 0,28.

3.2.2. Kết quả nghiên cứu bệnh – chứng về một số yếu tố nguy cơ tiền sản giật.

Trong khi thu nhận phụ nữ mang thai ba tháng cuối vào nghiên cứu, chúng tôi thu được 16 phụ nữ mang thai có tiền sản giật nhẹ. Các phụ nữ mang thai này đều mới đến khám thai tại bệnh viện lần đầu tiên trong suốt thai kỳ. Trước đó, họ chỉ đến các phòng khám để siêu âm thai.

Chúng tôi đã lựa chọn 64 phụ nữ mang thai từ nhóm 3 làm nhóm chứng (tỷ lệ bệnh/ chứng là 1/4), tiêu chuẩn của các phụ nữ mang thai được thu nhận vào nhóm chứng là những phụ nữ mang thai có tuổi thai theo tuần tương đương với phụ nữ mang thai có TSG nhẹ. Số lượng phụ nữ mang thai của nhóm TSG và nhóm chứng theo tuổi thai được mô tả trong bảng 3.18.

Bảng 3.18. Số lượng phụ nữ mang thai nhóm TSG và nhóm chứng theo tuổi thai

Tuổi thai (tuần)	Nhóm TSG	Nhóm chứng
31	1	4
34	6	24
36	4	16
37	5	20
Tổng	16	64

Các kết quả về chỉ số đông máu của nhóm phụ nữ mang thai TSG được trình bày trong bảng 3.19 đến bảng 3.23.

Bảng 3.19. Kết quả xét nghiệm một số chỉ số đông máu vòng đầu trung bình của nhóm phụ nữ mang thai ba tháng cuối có TSG.

Chỉ số	Đơn vị tính	Nhóm TSG	Nhóm chứng	p
		(n=16) ($\bar{X} \pm SD$)	(n=64) ($\bar{X} \pm SD$)	
SLTC	G/L	167,10 ± 31,10	216,17±16,22	<0,01
Fibrinogen	g/L	2,94 ± 0,82	3,16±0,63	<0,05
PT	Giây	10,67 ± 0,86	10,88±0,70	>0,05
PT%	%	128,8 ± 22,70	122,6±20,05	>0,05
INR		0,89 ± 0,08	0,92±0,04	>0,05
APTT	Giây	26,01 ± 0,90	28,32±1,72	<0,05
rAPTT		0,83± 0,06	0,96±0,12	<0,05

Mann Whitney test

Nhận xét: Ở nhóm phụ nữ mang thai ba tháng cuối có TSG, SLTC trung bình và nồng độ fibrinogen trung bình thấp hơn, APTT trung bình rút ngắn có ý nghĩa thống kê so với phụ nữ mang thai có tuổi thai tương đương với p đều <0,05.

Bảng 3.20. Các loại biến đổi chỉ số đông máu ở PNMT tiền sản giật

Loại biến đổi	Số PNMT	Tỷ lệ %
Giảm SLTC	10	62,5%
Giảm Fibrinogen	2	12,5%
Rút ngắn APTT	6	37,5%

Nhận xét: Bảng 3.20 cho thấy trong số 16 phụ nữ mang thai có TSG, có tới 10 phụ nữ mang thai (chiếm tỷ lệ 62,5%) giảm SLTC. Bên cạnh đó có 2 phụ nữ mang thai giảm fibrinogen và 6 phụ nữ mang thai rút ngắn APTT.

Số liệu thu được trong bảng 3.20 gợi ý cho chúng tôi đi tìm hiểu mối liên quan giữa giảm SLTC, giảm fibrinogen và APTT rút ngắn với nguy cơ TSG. Vì vậy, chúng tôi tiến hành tính OR để xác định mối liên quan giữa giảm SLTC và rút ngắn APTT với TSG, (nhóm chứng không có phụ nữ mang thai nào giảm fibrinogen nên không tính được OR đối với yếu tố này).

Bảng 3.21. Mối liên quan giữa giảm SLTC với TSG.

	TSG	Chứng	Tổng
Giảm SLTC	10	5	15
Không giảm SLTC	6	59	65
Tổng	16	64	80

$$OR = \frac{10 \times 59}{5 \times 6} = 19,6$$

Như vậy, bảng 3.21 cho thấy nhóm phụ nữ mang thai có giảm SLTC có nguy cơ bị TSG cao hơn nhóm không giảm SLTC lên tới 19,6 lần.

Bảng 3.22. Mối liên quan giữa rút ngắn APTT với TSG.

	TSG	Chứng	Tổng
Rút ngắn APTT	6	4	10
APTT bình thường	10	60	70
Tổng	16	64	80

$$OR = \frac{6 \times 60}{4 \times 10} = 9,0$$

Như vậy, bảng 3.22. cho thấy nhóm phụ nữ mang thai có APTT rút ngắn có nguy cơ bị TSG cao hơn nhóm APTT bình thường lên tới 9 lần.

Bảng 3.23. Kết quả xét nghiệm định lượng hoạt tính trung bình một số yếu tố đông máu nhóm phụ nữ mang thai ba tháng cuối có TSG.

Nhóm Yếu tố	Nhóm TSG (n=16) ($\bar{X} \pm SD$)	Nhóm chứng (n=64) ($\bar{X} \pm SD$)	p
Yếu tố II (%)	120,86±32,03	92,16±18,95	>0,05
Yếu tố V (%)	117,2±13,22	77,66±31,21	>0,05
Yếu tố VII (%)	122,84±21,29	148,67±51,98	<0,05
Yếu tố VIII (%)	103,56±33,12	120,37±45,56	<0,05
Yếu tố IX (%)	84,21±12,65	108,35±24,86	<0,05
Yếu tố X (%)	110,59±22,13	132,66±50,51	>0,05
Yếu tố XI (%)	95,65±14,79	89,19±24,13	>0,05
Yếu tố XII (%)	146,73±30,87	127,06±66,94	<0,05

*Kruskal Wallis test

Nhận xét: Bảng 3.23 cho thấy, ở nhóm phụ nữ mang thai ba tháng cuối có TSG, hoạt tính trung bình các yếu tố VII, VIII, IX thấp hơn còn hoạt tính trung bình yếu tố XII cao hơn có ý nghĩa thống kê so với PNMT ba tháng cuối với p đều <0,05.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Bàn luận về đặc điểm một số chỉ số đông máu của phụ nữ mang thai qua các thai kỳ.

4.1.1. Bàn luận về đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện từ tháng 1 năm 2012 đến tháng 12 năm 2013 tại Bệnh viện Phụ Sản Hà Nội và Bệnh viện Bạch Mai.

Nghiên cứu mô tả cắt ngang được tiến hành trên 754 phụ nữ mang thai với tuổi thai khác nhau được chia làm ba nhóm là ba tháng đầu (nhóm 1), ba tháng giữa (nhóm 2) và ba tháng cuối (nhóm 3). Số phụ nữ mang thai được thu nhận trong từng thai kỳ được thể hiện trong Hình 3.1, theo đó, ở mỗi thai kỳ, số phụ nữ mang thai đều được thu nhận đủ cỡ mẫu cần thiết và số lượng tương đương nhau. Đặc điểm của các nhóm nghiên cứu nói chung khá tương đồng, tuy nhiên các phụ nữ mang thai ở các thai kỳ sau có trọng lượng lớn hơn so với các phụ nữ mang thai ở thai kỳ 1. Điều này cũng hoàn toàn phù hợp với sự phát triển của phụ nữ mang thai trong quá trình mang thai. Khi mang thai, hệ nội tiết là một trong những hệ thay đổi nhiều nhất trong đó hầu hết các tuyến đều tăng kích thước và lượng hormon được bài tiết, điều đó thúc đẩy mạnh mẽ quá trình chuyển hóa ở cơ thể người mẹ. Thêm vào đó, thai và phần phụ của thai cũng tăng trưởng theo tuổi thai dưới tác dụng của các hormon sinh dục [9].

Một số yếu tố liên quan đến phụ nữ mang thai cũng được quan tâm trong quá trình nghiên cứu. Đặc điểm về số lần mang thai của sản phụ được chỉ ra ở bảng 3.2, trong đó ở nhóm thai kỳ 1 và thai kỳ 2, tỷ lệ phụ nữ mang thai mang thai con so và con rạ tương đương nhau, trong khi nhóm thai kỳ 3 có số phụ nữ mang thai mang thai con so lớn hơn con rạ.

Trên cơ sở nhóm phụ nữ mang thai ba tháng đầu (nhóm 1) chúng tôi lựa chọn ra một nhóm phụ nữ mang thai tham gia nghiên cứu tự đối chứng để theo dõi dọc theo ba thai kỳ và thời điểm chuyển dạ nhằm chỉ ra diễn biến của một số chỉ số đông máu trong quá trình mang thai. Nhóm theo dõi dọc bao gồm 47 phụ nữ mang thai ba tháng đầu có kết quả xét nghiệm đông máu vòng đầu bình thường ở thai kỳ đầu tập trung vào nhóm tuổi thai từ 9-12 tuần, các phụ nữ mang thai được tiếp tục làm xét nghiệm đông máu vòng đầu ở thai kỳ hai (khi thai 23-26 tuần), thai kỳ ba (khi thai 34-37 tuần) và thời điểm chuyển dạ. Kết quả của nhóm nghiên cứu này sẽ mô tả một bức tranh tổng thể về diễn biến của các chỉ số đông máu từ thời điểm thai kỳ đầu đến khi chuyển dạ.

Tỷ lệ phụ nữ mang thai TSG trong nghiên cứu của chúng tôi là 5,1% tương đương 16 phụ nữ mang thai, tất cả đều ở mức độ nhẹ. Nghiên cứu bệnh chứng được tiến hành trên 16 phụ nữ mang thai TSG (nhóm bệnh) và 64 phụ nữ mang thai bình thường có tuổi thai tương đương (nhóm chứng) nhằm tìm ra mối liên quan giữa các chỉ số đông máu với nguy cơ TSG. Tỷ lệ phụ nữ mang thai TSG trong nghiên cứu của chúng tôi khá thấp so với các nghiên cứu trước đây ở Việt Nam, các tác giả như Ngô Văn Tài [38], Hoàng Hương Huyền [7] đều báo cáo tỷ lệ này khoảng 10%, đó có thể là thành tựu thu được của ngành sản phụ khoa nhờ áp dụng quy trình quản lý thai nghén chặt chẽ, dự phòng hiệu quả trong nhiều năm qua đã làm giảm tỷ lệ phụ nữ mang thai TSG ở Việt Nam.

4.1.2. Bàn luận về đặc điểm một số chỉ số đông máu của phụ nữ mang thai qua các thai kỳ

4.1.2.1. Đặc điểm một số chỉ số đông máu của phụ nữ mang thai ba tháng đầu (nhóm 1)

Kết quả một số chỉ số đông máu của nhóm phụ nữ mang thai ba tháng đầu (nhóm 1) được thể hiện từ bảng 3.4 đến bảng 3.7.

Đối với các chỉ số đông máu vòng đầu, ngoại trừ PT và INR, các chỉ số đông máu vòng đầu trung bình của nhóm 1 đều khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng, trong đó nồng độ fibrinogen huyết tương cao hơn và APTT rút ngắn, số lượng tiểu cầu thấp hơn nhóm chứng.

Loại thay đổi đông máu vòng đầu hay gặp nhất ở nhóm 1 là rút ngắn PT, đứng thứ hai là tăng nồng độ fibrinogen huyết tương và thứ ba là xuất hiện đồng thời tăng nồng độ fibrinogen huyết tương và rút ngắn PT.

Giảm tiểu cầu là một dấu hiệu thường gặp ở 6-10% phụ nữ mang thai, giảm tiểu cầu thai kỳ có thể do nhiều nguyên nhân, trong đó chủ yếu là do tăng tiêu thụ tiểu cầu chiếm từ 75-80% các trường hợp giảm tiểu cầu thai kỳ [86]. Kết quả nghiên cứu về SLTC ở phụ nữ có thai của một số tác giả nước ngoài cũng thấy SLTC giảm trong thời gian mang thai.

Liu XH, Jiang YM, Shi H, Yue XA nghiên cứu SLTC của 232 phụ nữ có thai cho thấy ở thai kỳ đầu, giá trị trung bình của SLTC là 158G/L (dao động từ 87-238 G/L) [8], các tác giả này thu nhận tuổi thai của nhóm thai kỳ 1 là 10-14 tuần, lớn hơn tuổi thai trong nghiên cứu của chúng tôi kết quả lại có sự dao động rất lớn về SLTC giữa các đối tượng nghiên cứu. Có lẽ yếu tố này đã làm cho giá trị trung bình của SLTC trong nghiên cứu của nhóm tác giả này giảm thấp hơn nhóm 1 của chúng tôi, 158G/L so với 228,66G/L.

Theo Federici L, giảm tiểu cầu chiếm khoảng 10% phụ nữ có thai, trong đó, 74% là giảm tiểu cầu do thai, 21% do tiền sản giật và hội chứng HELLP, 4% do miễn dịch, 1% do một số nguyên nhân ít gặp khác như đông máu nội mạc lan tỏa, bệnh Von Willerbrand typ IIB [87]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, mặc dù SLTC trung bình nhóm 1 đã thấp hơn nhóm chứng nhưng số phụ nữ mang thai có SLTC giảm thấp hơn giới hạn bình thường mới

chỉ chiếm khoảng 4% (bảng 3.5), có lẽ là do các phụ nữ mang thai mới mang thai ở những tháng đầu nên sự đáp ứng với quá trình thai nghén chưa thực sự rõ rệt.

Để đánh giá con đường đông máu, trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng một số xét nghiệm thường quy đang được áp dụng ở Bệnh viện Bạch Mai, cụ thể, chúng tôi sử dụng xét nghiệm PT để đánh giá con đường đông máu ngoại sinh, sử dụng xét nghiệm APTT để đánh giá con đường đông máu nội sinh và định lượng nồng độ fibrinogen huyết tương để đánh giá đường đông máu chung.

Ở phụ nữ mang thai ba tháng đầu, PT trung bình chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng. Mặc dù vậy, kiểu thay đổi hay gặp nhất ở thai kỳ đầu chính là rút ngắn PT, dù là rút ngắn PT đơn thuần hay kèm theo tăng nồng độ fibrinogen huyết tương (bảng 3.5). Như vậy, có thể thấy rằng mặc dù giá trị trung bình của nhóm nghiên cứu chưa có sự khác biệt so với quần thể nhưng đã có đáp ứng một cách cá thể của con đường đông máu ngoại sinh gặp ở một số phụ nữ mang thai trong nhóm nghiên cứu.

Xét nghiệm thời gian Thromboplastin từng phần hoạt hoá (APTT) là một xét nghiệm có ưu điểm là độ chính xác cao, có khả năng lặp lại, khả năng phát hiện những bất thường đông máu nội sinh kín đáo. APTT rút ngắn phản ánh tình trạng tăng hoạt hoá đường đông máu nội sinh. APTT được thể hiện kết quả bằng chỉ số r (ratio) = APTT bệnh (giây) / chứng (giây). Kết quả thay đổi xét nghiệm APTT trong nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.4 cho thấy: rAPTT ở nhóm phụ nữ mang thai giảm có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($p < 0,001$).

Như vậy, chỉ số APTT ở phụ nữ mang thai nhóm 1 thay đổi theo hướng rút ngắn, thể hiện tình trạng tăng hoạt hoá đông máu theo con đường nội sinh.

Một điểm đáng lưu ý là PT trung bình không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng, trong khi APTT trung bình ngắn hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê, vậy phải chăng con đường đông máu ngoại sinh chậm đáp ứng với trạng thái mang thai hơn so với con đường nội sinh?

Chỉ số cuối cùng trong xét nghiệm đông máu vòng đầu là nồng độ fibrinogen huyết tương. Nồng độ fibrinogen huyết tương là yếu tố đóng vai trò quan trọng trong đông máu và cầm máu. Trong giai đoạn cầm máu ban đầu, nồng độ fibrinogen huyết tương cần thiết cho sự dính và ngưng tập tiểu cầu. Các phản ứng trong dòng thác đông máu đều đi đến mục đích cuối cùng là chuyển nồng độ fibrinogen huyết tương thành fibrin để tạo nút cầm máu bền vững. Tăng nồng độ fibrinogen huyết tương là một bằng chứng tồn tại tình trạng viêm nhiễm, tổn thương mạch máu và chính những tổn thương này làm tăng cường hoạt hoá tiểu cầu, tăng hoạt hoá đường đông máu nội sinh và ngoại sinh. Kết quả ở bảng 3.4 cho thấy nồng độ fibrinogen huyết tương trung bình ở phụ nữ mang thai tăng cao có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($p < 0,001$) chứng tỏ có sự đáp ứng của chỉ số này với trạng thái mang thai ngay từ thai kỳ đầu tiên. Tăng nồng độ fibrinogen huyết tương đơn thuần hoặc kết hợp với rút ngắn PT là một trong những kiểu thay đổi gặp nhiều nhất ở thai kỳ đầu (bảng 3.5). Như vậy, có thể thấy trong các chỉ số đông máu vòng đầu, nồng độ fibrinogen huyết tương là một chỉ số thay đổi sớm, một trong những nguyên nhân dẫn đến hiện tượng này có lẽ là do sự hình thành và phát triển rau thai đã gây tổn thương mạch máu và hoạt hóa con đường đông máu [32].

Các kết quả nghiên cứu về hoạt tính yếu tố đông máu ở nhóm 1 cho thấy: hoạt tính trung bình yếu tố X và XII của nhóm 1 không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($p > 0,05$); trong khi đó các yếu tố II,

V, VII, VIII, IX lại thấp hơn so với nhóm chứng một cách có ý nghĩa thống kê và yếu tố XI cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng .

Loại thay đổi hoạt tính yếu tố đông máu hay gặp nhất là giảm yếu tố XII. Các yếu tố V và VIII cũng giảm ở một số phụ nữ mang thai, đáng lưu ý là có 8 phụ nữ mang thai giảm đồng thời yếu tố V và VIII chiếm 9,6%.

Các yếu tố II, V, VII, X là những yếu tố tham gia đường đông máu ngoại sinh và hầu hết được tổng hợp tại gan, trừ yếu tố V (ngoài gan, yếu tố này còn được tổng hợp bởi mẫu tiểu cầu và nội mạc mạch máu). Tăng hoạt tính các yếu tố này gây nên một tình trạng tăng đông máu do tăng hoạt hoá đường đông máu ngoại sinh. Kết quả nghiên cứu thu được ở thai kỳ 1 thấy rằng các yếu tố này đều chưa tăng hoạt tính so với nhóm chứng, điều này là hoàn toàn phù hợp để lý giải cho việc PT chưa thay đổi có ý nghĩa thống kê đã được bàn luận ở trên.

Các yếu tố VIII, IX, XI, XII đóng vai trò quan trọng trong đường đông máu nội sinh và thường được sử dụng để đánh giá hoạt động của con đường này. Tăng hoạt tính các yếu tố này phản ánh tình trạng tăng hoạt hoá đông máu con đường nội sinh. Theo kết quả nghiên cứu thu được, chỉ có yếu tố IX là tăng hoạt tính, vậy có lẽ việc rút ngắn APTT có nguyên nhân chính liên quan đến sự tăng hoạt tính của yếu tố IX trong trường hợp này.

Tỷ lệ thay đổi định lượng hoạt tính các yếu tố đông máu của nhóm phụ nữ mang thai ba tháng đầu (nhóm 1) được trình bày trong bảng 3.7. Bảng 3.7 cho thấy, ở thai kỳ đầu, các yếu tố đông máu có tỷ lệ thay đổi hoạt tính rõ rệt nhất là yếu tố V, VIII và XII trong đó xu hướng giảm hoạt tính lại chiếm ưu thế. Có thể ở giai đoạn này là giai đoạn đầu của thai kỳ, sự thay đổi của các hoạt động chức năng ở cơ thể người mẹ như hormon, huyết học... chưa thật rõ rệt

như các giai đoạn sau, vì vậy chưa gây ra nhiều biến đổi về hoạt tính các yếu tố đông máu.

Như vậy, các chỉ số đông máu của nhóm phụ nữ mang thai ba tháng đầu chỉ ra tình trạng tăng đông của cơ thể người mẹ mà nguyên nhân chính có lẽ do tăng hoạt hóa con đường đông máu nội sinh.

4.1.2.2. Bàn luận về các chỉ số đông máu của nhóm phụ nữ mang thai ba tháng giữa (nhóm 2).

Kết quả một số chỉ số đông máu của nhóm phụ nữ mang thai ba tháng giữa (nhóm 2) được thể hiện từ bảng 3.8 đến bảng 3.11.

Các chỉ số xét nghiệm đông máu vòng đầu của nhóm phụ nữ mang thai ba tháng giữa (nhóm 2) đều khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng (với p đều <0,001 hoặc 0,01), trong các chỉ số đó, nồng độ fibrinogen huyết tương và PT% trung bình cao hơn, còn SLTC, PT, APTT trung bình thấp hơn so với nhóm chứng.

Giai đoạn 2 của thai kỳ được coi là thời kỳ vàng của thai nghén vì các dấu hiệu khó chịu của thai kỳ đầu như mệt mỏi, chán ăn, nôn nghén đều dần mất đi [17]. Ở giai đoạn này, nồng độ progesteron và estrogen đều tăng mạnh [88], tăng thể tích và lưu lượng tuần hoàn nhưng lượng huyết tương tăng mạnh hơn huyết cầu do đó có thể có thiếu máu sinh lý ở phụ nữ mang thai [27]. Trong bối cảnh có những đáp ứng sinh lý của cơ thể mẹ như vậy, những thay đổi của hệ thống đông - cầm máu có lẽ cũng là một hệ quả tất yếu.

Số lượng tiểu cầu trung bình ở nhóm 2 thấp hơn nhóm chứng với $p < 0,001$. Trong nghiên cứu của Liu XH, Jiang YM, Shi H, Yue XA [8], SLTC trên 232 phụ nữ có thai ở thai kỳ 2 có giá trị trung bình là 146G/L (dao động từ 67-224 G/L), tức là được xác định có giảm tiểu cầu, với tuổi thai được thu

nhận cho nhóm thai kỳ 2 là 20-24 tuần. Kết quả của chúng tôi thu được cho thấy SLTC trung bình của nhóm 2 giảm so với nhóm chứng nhưng không thấp hơn 150G/L, trong khi nhóm tác giả trên thu được kết quả là giảm tiểu cầu, thậm chí giảm đến giá trị thấp nhất chỉ là 67G/L, tức là ngưỡng cần phải can thiệp điều trị. Trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi không có phụ nữ mang thai nào cần can thiệp để làm tăng số lượng tiểu cầu. Có lẽ số lượng tiểu cầu của phụ nữ mang thai nhóm 2 giảm thấp vẫn do nguyên nhân tăng tiêu thụ gặp ở phần lớn phụ nữ mang thai, vì vậy mức độ giảm vẫn nằm trong giới hạn cho phép.

Tỷ lệ phụ nữ mang thai nhóm 2 có giảm tiểu cầu là 14,5% (bảng 3.9). Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với tác giả Federici L. là giảm tiểu cầu chiếm khoảng 10% phụ nữ có thai tính chung cho toàn bộ thai kỳ [87].

Khác với nhóm 1, ở phụ nữ mang thai ba tháng giữa, PT trung bình đã có sự rút ngắn hơn so với nhóm chứng, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ trong khi APTT trung bình tiếp tục rút ngắn so với nhóm chứng với $p < 0,001$. Vậy đến giai đoạn giữa của thai kỳ thì cả con đường đông máu ngoại sinh cũng đã có những đáp ứng cùng với con đường nội sinh nhằm làm tăng hiệu quả của quá trình đông máu. Một trong những loại thay đổi chỉ số đông máu hay gặp nhất ở thai kỳ 2 vẫn là rút ngắn PT (29% trong đó bao gồm 13,7% rút ngắn PT kết hợp với tăng nồng độ fibrinogen huyết tương - bảng 3.9). Điều này gợi ý rằng có lẽ các yếu tố đông máu tham gia con đường đông máu ngoại sinh đã tăng hoạt tính mạnh mẽ hơn ở thai kỳ đầu, những kết quả này sẽ được bàn luận thêm ở phần sau.

Chỉ số thời gian thromboplastin từng phần hoạt hoá (APTT) trung bình rút ngắn hơn hẳn so với nhóm chứng với $p < 0,001$ phản ánh tình trạng tăng hoạt hoá đường đông máu nội sinh. Kết quả về APTT trong nghiên cứu của

chúng tôi ở bảng 3.8 cho thấy: rAPTT ở nhóm phụ nữ mang thai rút ngắn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($p < 0,001$). Bảng 3.9 cho thấy tuy APTT trung bình rút ngắn so với nhóm chứng, tức là thời gian đông máu nội sinh ở phụ nữ mang thai ngắn hơn so với phụ nữ bình thường, nhưng cũng chỉ có 26 phụ nữ mang thai (chiếm 10,2%) có rAPTT giảm dưới 0,8. Với kết quả này, chúng tôi cho rằng PNMT ở thai kỳ hai có xu hướng tăng đông theo con đường nội sinh so với phụ nữ khỏe mạnh ở lứa tuổi sinh sản nhưng thời gian đông máu lại vẫn nằm trong giới hạn bình thường, phải chăng đây là mức đáp ứng phù hợp vừa đủ để cầm máu khi sinh nhưng đồng thời tránh được các bệnh lý liên quan đến huyết khối sau đó.

Sự thay đổi hoạt động của con đường đông máu ngoại sinh ở thai kỳ 2 được chúng tôi đánh giá thông qua xét nghiệm PT và định lượng hoạt tính các yếu tố đông máu II, V, VII và X.

PT thể hiện kết quả bằng phần trăm (PT%) so với bình thường-thường được gọi là tỷ lệ prothrombin. PT% trung bình của nhóm 2 là 107,48 tăng hơn nhóm chứng với $p < 0,001$ (bảng 3.8). Tỷ lệ prothrombin tăng nói lên sự tăng hoạt hoá con đường đông máu ngoại sinh. Khi nghiên cứu các chỉ số đông máu, nhóm tác giả Liu XH cũng thu được kết quả PT rút ngắn so với nhóm chứng (11,6s so với 11,9s) [8]. Cerneca cũng cho thấy PT rút ngắn ở phụ nữ mang thai [9]. Như vậy kết quả của các tác giả trên cũng tương tự như kết quả của chúng tôi.

Khi tỷ lệ prothrombin tăng, người ta nghĩ đến vai trò của các yếu tố II, V, VII, X. Tăng hoạt tính các yếu tố này, đặc biệt là yếu tố VII, sẽ dẫn đến tăng hoạt hoá đường đông máu ngoại sinh.

Kết quả định lượng hoạt tính trung bình một số yếu tố đông máu nhóm phụ nữ mang thai ba tháng giữa (nhóm 2) được thể hiện ở bảng 3.10. Xét yếu tố II, V, VII, X chúng tôi thấy yếu tố II và yếu tố V ở nhóm phụ nữ mang thai ba tháng giữa (nhóm 2) thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($p < 0,001$ và $0,01$), các yếu tố VII và X cao hơn so với nhóm chứng (p đều $< 0,001$). Như vậy hai trong số bốn yếu tố tham gia con đường đông máu ngoại sinh tăng hoạt tính rất mạnh, trong đó có yếu tố VII đóng vai trò quan trọng. Yếu tố VII ở nồng độ cao không những tạo phức hệ với yếu tố tổ chức (TF: Tissue Factor) để hoạt hoá con đường đông máu ngoại sinh mà tự nó cũng có khả năng tham gia con đường đông máu nội sinh và làm tăng đông máu. Nhiều nghiên cứu cho rằng tăng nồng độ yếu tố VII là một chỉ điểm có giá trị trong xác định tình trạng tăng đông [89]. Bên cạnh đó, việc các yếu tố II, V không tăng hoạt tính có lẽ là một trong những đáp ứng tự nhiên nhằm cân bằng lại mức độ đông máu, tránh cho cơ thể người mẹ các bệnh lý liên quan đến đông máu quá mức gây nên.

Tỷ lệ thay đổi định lượng hoạt tính các yếu tố đông máu của nhóm phụ nữ mang thai ba tháng giữa (nhóm 2) được thể hiện ở bảng 3.11. Bảng 3.11 cho thấy ở thai kỳ 2, 41% phụ nữ mang thai giảm hoạt tính yếu tố V, 33,6% phụ nữ mang thai tăng hoạt tính yếu tố VII và 9,6% phụ nữ mang thai tăng hoạt tính yếu tố X. Các kết quả này làm bức tranh tăng đông trở nên rõ nét ở thai kỳ 2 của phụ nữ mang thai.

Để khảo sát con đường đông máu nội sinh ở phụ nữ mang thai mang thai ba tháng giữa, chúng tôi sử dụng xét nghiệm thời gian thromboplastin từng phần hoạt hoá (APTT) và định lượng các yếu tố VIII, IX, XI, XII.

Kết quả thay đổi xét nghiệm APTT trong nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.8 cho thấy: rAPTT trung bình ở nhóm phụ nữ mang thai thấp hơn có ý

nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($p < 0,001$). Như vậy, chỉ số APTT ở phụ nữ mang thai là thay đổi theo hướng rút ngắn APTT, thể hiện tình trạng tăng hoạt hoá đông máu theo con đường nội sinh.

Đối với các yếu tố tham gia đông máu nội sinh, hoạt tính trung bình các yếu tố VIII, IX, XI, XII của nhóm phụ nữ mang thai ba tháng giữa (nhóm 2) được thể hiện ở bảng 3.10. Bảng 3.10 cho thấy yếu tố VIII ở nhóm phụ nữ mang thai ba tháng giữa (nhóm 2) không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($p > 0,05$). Trong khi đó yếu tố XI thấp hơn còn các yếu tố IX, XII tăng lên so với nhóm chứng (p đều $< 0,001$). Con đường đông máu nội sinh bắt đầu với việc hoạt hóa yếu tố XII – yếu tố tiếp xúc khi thành mạch tổn thương, sau đó là chuỗi hoạt hóa dây chuyền các yếu tố còn lại. Vì vậy, các yếu tố này đóng vai trò quan trọng trong con đường đông máu nội sinh và thường được sử dụng để đánh giá tình trạng đông máu của con đường này. Tăng hoạt tính các yếu tố này phản ánh tình trạng tăng hoạt hoá đông máu con đường nội sinh. Khi nghiên cứu các chỉ số này, Liu XH [8], Holmes [90] cũng thu được các kết quả tương tự.

Về nồng độ fibrinogen huyết tương trung bình, kết quả ở bảng 3.8 cho thấy nồng độ fibrinogen huyết tương trung bình ở phụ nữ mang thai nhóm 2 tăng mạnh so với nhóm chứng (với $p < 0,001$) chứng tỏ có sự tăng tổng hợp nồng độ fibrinogen huyết tương ở thai kỳ này. Tăng nồng độ fibrinogen huyết tương gặp ở 77 phụ nữ mang thai (chiếm 30,1%), gao gồm cả tăng nồng độ fibrinogen huyết tương kết hợp rút ngắn PT là 35 phụ nữ mang thai (chiếm 13,7%) và tăng nồng độ fibrinogen huyết tương kết hợp với giảm số lượng tiểu cầu là 23 phụ nữ mang thai (chiếm 9,0%) là những kiểu thay đổi gặp nhiều nhất ở thai kỳ 2 (Bảng 3.9). Tương tự như phụ nữ mang thai ở nhóm 1,

Bảng 3.9 cho thấy không có phụ nữ mang thai nào giảm nồng độ fibrinogen huyết tương <2g/l. Điều này rất có ý nghĩa vì nếu nồng độ fibrinogen huyết tương <2g/l thì nút tiểu cầu không bền vững, khả năng cầm máu sẽ giảm. Nồng độ fibrinogen huyết tương tăng cao hơn bình thường ở phụ nữ mang thai sẽ giúp bảo vệ cơ thể, phòng tránh nguy cơ chảy máu khi sinh nở.

Tác giả Liu XH cũng ghi nhận nồng độ fibrinogen của nhóm PNMT thai kỳ 2 cao hơn nhóm chứng. Tác giả cũng cho rằng có sự tăng tổng hợp nồng độ fibrinogen huyết tương và ý nghĩa của hiện tượng này là nhằm đề phòng biến chứng chảy máu trong và sau khi sinh [8].

Qua bàn luận các kết quả nghiên cứu hệ thống đông máu ở phụ nữ có thai ba tháng giữa, chúng tôi nhận thấy ở những phụ nữ mang thai này có tình trạng tăng hoạt hoá đông máu theo hướng tăng đông.

Tăng đông máu ở phụ nữ mang thai ở thai kỳ 2 thai theo chúng tôi có lẽ là do tăng hoạt hoá đồng thời cả con đường đông máu nội sinh, ngoại sinh và tăng tạo fibrin.

4.1.2.3. Bàn luận về các chỉ số xét nghiệm đông máu của nhóm phụ nữ mang thai ba tháng cuối (nhóm 3).

Kết quả một số chỉ số đông máu của nhóm phụ nữ mang thai ba tháng cuối (nhóm 3) được thể hiện từ bảng 3.12 đến bảng 3.15.

Kết quả thu được ở bảng 3.12 cho thấy, ở nhóm phụ nữ mang thai ba tháng cuối (nhóm 3), tất cả các chỉ số đông máu vòng đầu trung bình đều thay đổi có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng, trong đó chỉ có nồng độ fibrinogen huyết tương và PT% cao hơn, các chỉ số còn lại bao gồm SLTC, APTT, rAPTT, PT đều thấp hơn với $p < 0,01$ và $0,001$.

Về SLTC, giá trị trung bình mà chúng tôi thu được là $203,21 \pm 63,94$ G/L (bảng 3.12), tỷ lệ phụ nữ mang thai có giảm tiểu cầu chiếm 4,8% (bảng 3.13). Như vậy, tương tự như hai thai kỳ trước, SLTC trung bình tiếp tục thấp hơn so với nhóm chứng. Kết quả nghiên cứu của Liu XH [8] cũng tương tự kết quả nghiên cứu của chúng tôi. Boehlen F, Hohfeld nghiên cứu 6770 phụ nữ mang thai và so sánh với nhóm chứng gồm 287 phụ nữ mang thai cùng độ tuổi thấy SLTC trung bình của nhóm phụ nữ mang thai thấp hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê (213 so với 248 G/L, $p < 0,01$); trong nghiên cứu của nhóm tác giả này, giảm tiểu cầu do thai và số lượng tiểu cầu < 150 G/l chiếm 11,6%, trong đó 79% có SLTC từ 116 – 149 G/L. Theo Boehlen F, sản phụ khoẻ mạnh có số lượng tiểu cầu > 115 G/L cuối thai kỳ coi như an toàn [10].

Tương tự như các thai kỳ trước, chúng tôi đánh giá hoạt động của con đường đông máu ngoại sinh ở thai kỳ 3 thông qua xét nghiệm PT và định lượng hoạt tính các yếu tố đông máu: II, V, VII và X.

Tỷ lệ prothrombin trung bình của nhóm 3 là 111,16% tăng hơn nhóm chứng với $p < 0,01$ (bảng 3.12), tỷ lệ phụ nữ mang thai có PT rút ngắn chiếm 44,5% (bao gồm rút ngắn PT đơn thuần hay kết hợp với các biến đổi khác như đã trình bày trong bảng 3.13). Tỷ lệ prothrombin tăng nói lên tăng hoạt hoá đường đông máu ngoại sinh. Đáng chú ý là so với nhóm phụ nữ mang thai mang thai ba tháng đầu và ba tháng giữa, PT rút ngắn nhiều hơn và tỷ lệ phụ nữ mang thai có PT rút ngắn cũng tăng lên, điều đó gợi ý rằng ở thai kỳ 3, con đường đông máu ngoại sinh có xu hướng được hoạt hóa mạnh hơn so với các giai đoạn trước đó.

Các yếu tố II, V, VII, X là những yếu tố tham gia con đường đông máu ngoại sinh trong đó đặc biệt quan trọng là yếu tố VII. Theo bảng 3.14, hoạt

tính trung bình của các yếu tố VII và X tăng lên so với nhóm chứng (p đều $<0,001$). Như vậy vẫn là hai yếu tố tham gia con đường đông máu ngoại sinh tăng hoạt tính rất mạnh như nhóm 2, trong đó có tăng hoạt tính yếu tố VII - một biểu hiện tin cậy chứng minh tình trạng tăng hoạt hóa đông máu [16]. Tỷ lệ phụ nữ mang thai có tăng yếu tố VII là 31,1% và yếu tố X là 32,2% (bảng 3.15) cho thấy các thay đổi này đều là những thay đổi phổ biến đối với phụ nữ mang thai ba tháng cuối. Bên cạnh đó, yếu tố II và yếu tố V lại có hoạt tính thấp hơn so với nhóm chứng, có thể là để đảm bảo kiểm soát được mức độ tăng đông ở phụ nữ mang thai [91]

Nhóm tác giả Liu XH [8] cũng thu được kết quả PT rút ngắn so với nhóm chứng (11,6s so với 11,9s). Cerneca cũng cho thấy PT rút ngắn ở phụ nữ mang thai [9]. Như vậy, các kết quả này cũng tương tự như kết quả nghiên cứu của chúng tôi.

Những thay đổi của con đường đông máu nội sinh ở phụ nữ mang thai mang thai ba tháng cuối thể hiện thông qua thời gian thromboplastin từng phần hoạt hoá (APTT) và định lượng các yếu tố VIII, IX, XI, XII cho thấy phụ nữ mang thai nhóm 3 có sự hoạt hóa mạnh mẽ con đường đông máu nội sinh, bằng chứng là rAPTT trung bình ở nhóm phụ nữ mang thai thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($p < 0,01$); hoạt tính trung bình các yếu tố VIII, IX, XI, XII tăng mạnh so với nhóm chứng (p đều $< 0,001$). Liu XH [8], Holmes [90] khi nghiên cứu các chỉ số này cũng thu được kết quả tương tự. Riêng yếu tố XI, mặc dù gần đây có ý kiến cho rằng yếu tố XI có liên quan đến rối loạn điều hòa đông máu nhưng người ta vẫn thừa nhận mối tương quan giữa sự thiếu hụt yếu tố XI với chảy máu là khá thấp [92], [93].

Phản ánh giai đoạn chung của quá trình đông máu, nồng độ fibrinogen huyết tương trung bình ở phụ nữ mang thai nhóm 3 cao hơn rất có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($p < 0,01$). Bảng 3.13 cho thấy có tới 38,2% phụ nữ mang thai có nồng độ fibrinogen huyết tương tăng cao hơn 4g/l (bao gồm cả tăng nồng độ fibrinogen huyết tương đơn thuần hoặc kết hợp với thay đổi các chỉ số khác). Tỷ lệ này cao hơn so với nhóm phụ nữ mang thai ba tháng đầu và ba tháng giữa, chứng tỏ khả năng đáp ứng để bảo vệ cơ thể khi chảy máu của phụ nữ mang thai ba tháng cuối tốt hơn so với các thai kỳ trước.

Xét nghiệm đông máu cho phụ nữ mang thai thường được làm phổ biến nhất vào thời điểm ba tháng cuối, nhất là từ khoảng sau tuần thai 35, vì vậy có khá nhiều số liệu công bố về các chỉ số đông máu của phụ nữ mang thai ở giai đoạn này. Một số tác giả nghiên cứu trước đây cũng thu được kết quả tương tự như chúng tôi về các xét nghiệm đông máu, hoạt tính một số yếu tố đông máu ở phụ nữ có thai ba tháng cuối.

Nghiên cứu của Ekaterina H. Uchikova năm 2004 [94] trên nhóm phụ nữ mang thai gồm 35 phụ nữ có thai tuần 35 đến 40 và so sánh với nhóm chứng gồm 35 phụ nữ khoẻ mạnh trong lứa tuổi sinh đẻ. Kết quả là trong thời kỳ có thai, hoạt tính đông máu cân bằng với hoạt tính tiêu fibrin làm cho hệ thống đông máu được cân bằng. Hoạt tính yếu tố VII, X, nồng độ fibrinogen huyết tương tăng cao có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng với $p < 0,05$.

Nghiên cứu của F.I.Buseri, Z.A.Jeremiah và F.G.Kalio năm 2008 [51] tiến hành đánh giá tỷ lệ prothrombin, APTT, nồng độ fibrinogen huyết tương, yếu tố VIII trên 126 phụ nữ mang thai ba tháng cuối và nhóm chứng 58 người cho thấy có sự tăng hoạt hoá đông máu cả ở đường đông máu nội sinh và ngoại sinh so với nhóm chứng. Đặc biệt tác giả này phát hiện rằng, tuổi cao cũng là một yếu tố nguy cơ đối với tăng đông ở phụ nữ có thai. Các phụ nữ

mang thai tham gia nghiên cứu của chúng tôi có độ tuổi khá tập trung, hầu hết từ 22-32 tuổi, vì vậy chúng tôi chưa kiểm chứng được nhận định này.

Liu XH, Jiang YM, Shi H, Yue XA năm 2009 nghiên cứu sự thay đổi một số chỉ số đông máu ở 232 phụ nữ có thai ba tháng cuối cho thấy tỷ lệ PT-INR, rAPTT ngắn hơn so với nhóm chứng, PT% tăng cao hơn so với nhóm chứng, nồng độ fibrinogen huyết tương và các sản phẩm thoái giáng của fibrin cũng tăng lên [8].

Szecszi PB năm 2010 [95] nghiên cứu 391 phụ nữ mang thai ba tháng cuối thấy hoạt tính các yếu tố đông máu II, V, VII, VIII, IX và X tăng đáng kể trong lúc mang thai. Trong khi hoạt tính yếu tố XI, XIII lại giảm nhẹ hoặc không thay đổi. Nồng độ fibrinogen huyết tương, D- Dimer cũng tăng có ý nghĩa.

Báo cáo của Ibeh N và cộng sự (2015) APTT trung bình ở nhóm 3 thấp hơn rất có ý nghĩa so với nhóm chứng ($29,60 \pm 3,66$ s so với $40,55 \pm 5,95$ s; $p = 0,01$). Tương tự như vậy, số lượng tiểu cầu cũng giảm so với nhóm chứng ($178,35 \pm 41,52 \times 10(9)/L$ so với $233,86 \pm 55,34 \times 10(9)/L$; $p < 0.01$) [96].

Như vậy, các nghiên cứu khác nhau của các tác giả nước ngoài đều thu được những bằng chứng về sự tăng đông ở phụ nữ mang thai ba tháng cuối.

Trạng thái tăng đông ở phụ nữ mang thai được cho là một đáp ứng sinh lý của cơ thể người mẹ để đáp ứng với nguy cơ chảy máu trong và sau sinh [97]. Khi mang thai, nồng độ estrogen trong máu người mẹ tăng cao, kích thích gan tổng hợp nhiều protein trong đó có các yếu tố đông máu [30, 65, 98]. Bên cạnh đó, sự hình thành và phát triển của rau thai cũng là yếu tố kích thích quá trình đông máu của cơ thể phụ nữ mang thai [32]. Có lẽ đó là lý do dẫn đến hiện tượng tăng đông của phụ nữ mang thai như các kết quả thu được đã chỉ ra. Bàn luận về kết quả theo dõi dọc các chỉ số đông máu theo thai kỳ sẽ giúp làm sáng tỏ hơn vấn đề này.

4.2. Bàn luận về diễn biến một số chỉ số đông máu qua các thai kỳ và mối tương quan với một số đặc điểm của phụ nữ mang thai.

4.2.1. Kết quả nghiên cứu theo dõi dọc diễn biến một số chỉ số đông máu qua các thai kỳ và mối tương quan với một số đặc điểm của PNMT.

4.2.1.1. Diễn biến một số chỉ số đông máu qua các thai kỳ

Từ 255 phụ nữ mang thai thuộc nhóm 1, chúng tôi lựa chọn được 47 phụ nữ mang thai có tất cả các chỉ số xét nghiệm đông máu vòng đầu hoàn toàn nằm trong giới hạn bình thường để tiếp tục theo dõi dọc vào các thời điểm tiếp theo là ba tháng giữa, ba tháng cuối và chuyển dạ. Chúng tôi lựa chọn 47 phụ nữ mang thai này đều có tuổi thai từ 9-12 tuần và sau đó mời phụ nữ mang thai đến xét nghiệm lại khi thai được 23-26 tuần (đại diện cho thai kỳ 2), 33-37 tuần (đại diện cho thai kỳ 3) và thời điểm chuyển dạ ở giai đoạn Ia. Ở mỗi thời điểm theo dõi, một số lượng phụ nữ mang thai không tiếp tục tham gia vì nhiều lý do (sơ đồ 2.1), chúng tôi buộc phải tôn trọng lựa chọn của các phụ nữ mang thai nhằm tuân thủ đạo đức nghiên cứu. Tuy nhiên, sử dụng thuật toán multiple imputation nhằm dự báo gần chính xác nhất các giá trị bị mất, chúng tôi có được bộ số liệu của 47 phụ nữ mang thai từ thai kỳ đầu đến lúc chuyển dạ và tiến hành phân tích trên bộ số liệu này.

Diễn biến của các chỉ số nghiên cứu theo thai kỳ được trình bày trên các Hình từ 3.3 đến 3.15.

Hình 3.3 cho thấy, SLTC trung bình của phụ nữ mang thai giảm dần theo thai kỳ và giảm thấp nhất ở thời điểm chuyển dạ. Kết quả này cũng phù hợp với một số công bố trước đây. Tác giả Liu XH cũng thu được kết quả tương tự khi theo dõi nhóm phụ nữ mang thai bình thường, ngoài ra Liu XH

cho biết thể tích tiểu cầu không thay đổi [8]. Một nghiên cứu theo dõi SLTC trên phụ nữ mang thai vùng Ibadan, Nigeria cho thấy SLTC thai kỳ 1, 2, 3 lần lượt là 227,56 (165,21 – 289,90) G/L, 229,56 (211,86 - 247,26) G/L và 186,52 (177,67 - 195,38) G/L [99], tức là SLTC ở thai kỳ 1 và 2 là tương đương nhưng đến thai kỳ 3 thì giảm rõ rệt. So sánh với nhóm chứng, số lượng tiểu cầu trung bình cũng giảm so với nhóm chứng ở thai kỳ 3 ($178,35 \pm 41,52 \times 10(9)/L$ so với $233,86 \pm 55,34 \times 10(9)/L$; $p < 0.01$) nhưng số lượng tiểu cầu trung bình ở thai kỳ 2 lại tương đương nhóm chứng ($178,35 \pm 41,52 \times 10(9)/L$ so với $232,10 \pm 48,67 \times 10(9)/L$; $p < 0,01$) [99]. Như vậy ở nghiên cứu này, thời điểm giảm tiểu cầu được ghi nhận muộn hơn nghiên cứu của chúng tôi, tuy nhiên có lẽ kết quả còn phụ thuộc nhiều vào tuổi thai chính xác khi thu thập mẫu máu giữa hai nghiên cứu, không chỉ là cùng một thai kỳ.

Bảng 4.1. So sánh SLTC trung bình theo thai kỳ giữa nghiên cứu của chúng tôi với nghiên cứu trên phụ nữ mang thai Nigeria [100].

Thời điểm	Pughikumo	Chúng tôi
SLTC thai kỳ 1 (G/L)	$229,4 \pm 61,2$	$213,0 \pm 38,2$
SLTC thai kỳ 2 (G/L)	$208,3 \pm 66,4$	$193,86 \pm 6,4$
SLTC thai kỳ 3 (G/L)	$201,3 \pm 65,2$	$191,39 \pm 15,2$
SLTC chuyển dạ (G/L)	Không có số liệu	$180,27 \pm 10,5$

Qua so sánh với nghiên cứu của Pughikumo, chúng tôi nhận thấy về số liệu có sự khác biệt giữa hai nghiên cứu, nhưng về xu hướng biến đổi thì hai nghiên cứu cho kết quả đồng nhất.

Bảng 4.2. So sánh về SLTC của phụ nữ mang thai trong các quần thể nghiên cứu khác nhau

Quần thể	Số lượng tiểu cầu (G/L)
Ấn Độ [101]	218,4 ± 28,2
Caucasian [83]	201,3 ± 65,2
Ấn Độ (thai 28-32 tuần) [102]	238,56 ± 56,0
Thổ Nhĩ Kỳ [103]	228,0 ± 63,8
Thổ Nhĩ Kỳ [104]	223,24 ± 68,2
Nigeria [100]	214,74± 63,28
Chúng tôi	217,55± 71,81

Qua bảng 4.2, chúng tôi nhận thấy ngoài nghiên cứu trên phụ nữ mang thai Ấn Độ được tiến hành khi tuổi thai từ 28-32 tuần, các nghiên cứu khác thống kê trung bình cả thai kỳ thì kết quả khá tương đồng.

Như vậy, kết quả của chúng tôi, tương tự các tác giả khác, chỉ ra xu hướng giảm dần của SLTC theo thai kỳ cho tới thời điểm chuyển dạ, tuy nhiên SLTC của phần lớn PNMT vẫn đảm bảo trong giới hạn bình thường. Có thể sự giảm tiểu cầu này là hệ quả của tăng thể tích huyết tương trong thai kỳ, bên cạnh đó, sự phát triển của thai nhi có liên quan đến sự kích thích nội mạc, làm tăng khả năng kết dính của tiểu cầu trong tuần hoàn tử cung rau, dẫn đến giảm SLTC lưu hành khi tuổi thai tăng lên [100]. Khi tiểu cầu chưa giảm dưới mức 100G/L sẽ hầu như không có dấu hiệu lâm sàng, thường người ta gọi là giảm tiểu cầu do thai. Khi tiểu cầu dưới 80G/L bắt đầu cần có thăm dò nguyên nhân giảm tiểu cầu, đặc biệt là dưới 50G/L[105]. Trong các phụ nữ mang thai của chúng tôi, không có ai giảm tiểu cầu tới các giới hạn khuyến cáo này ở bất cứ thai kỳ nào, do đó, chúng tôi không cần áp dụng các biện pháp chẩn đoán hoặc điều trị cho phụ nữ mang thai.

Trái ngược với SLTC, nồng độ fibrinogen huyết tương trung bình lại tăng dần từ thai kỳ 1 đến thai kỳ 3 và cao nhất vào lúc chuyển dạ (Hình 3.6). Cerneca F, Ricci G, Simeone R năm 2007 [9] nghiên cứu 170 phụ nữ mang thai ở các thời điểm tuần 10, 20, 30, 38, và sau khi sinh 2 ngày cho thấy nồng độ fibrinogen bộc lộ xu hướng tăng từ tuần thứ 10 của thai. Sự tăng fibrinogen có ý nghĩa thống kê được bắt đầu từ tuần thứ 20, sau đó ổn định từ tuần 30 đến lúc sau đẻ.

Nói về lịch sử nghiên cứu fibrinogen ở phụ nữ mang thai, sự tăng nồng độ fibrinogen huyết tương đã được Dieckmann ghi nhận lần đầu tiên từ năm 1936 và được thống nhất giữa hầu hết tất cả các tác giả sau này. Tuy nhiên, thời điểm tăng, mức độ tăng và thời điểm phục hồi về nồng độ fibrinogen bình thường sau khi sinh thì còn nhiều sự khác biệt. Beller cho rằng nồng độ fibrinogen tăng lên bắt đầu từ tuần thai thứ 20 [106], trong khi nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận thời điểm fibrinogen tăng lên so với nhóm chứng là ngay từ thai kỳ đầu. Fletcher bằng phương pháp sắc ký lỏng đã cho thấy nồng độ các sản phẩm fibrin giáng hóa đã tăng lên ngay từ tuần 8 của thai kỳ, đó có thể coi là một bằng chứng của tăng nồng độ fibrinogen [107]. Nồng độ fibrinogen cuối thai kỳ là khoảng 4g/L, khi chuyển dạ và trong cuộc đẻ thậm chí còn tăng cao hơn nữa và chỉ trở về bình thường sau khi sinh 10 ngày [106].

Gần đây, các tác giả đưa ra nhiều con số về thay đổi của nồng độ fibrinogen huyết tương trong thai kỳ, phần lớn các kết quả này cũng phù hợp với kết quả chúng tôi thu được rằng nồng độ fibrinogen huyết tương tăng dần khi tuổi thai tăng lên.

Bảng 4.3. Nồng độ fibrinogen ở phụ nữ mang thai các thai kỳ và phụ nữ không mang thai

Tác giả	PN không mang thai	Thai kỳ 1	Thai kỳ 2	Thai kỳ 3
	Nồng độ fibrinogen (g/l)			
Huissoud [41]	3,3 [3,1–4,6]	4,0 [3,7–4,3]	4,6 [4,3–4,8]	5 [4,4–5,8]
Adler [42]	2,2 (0,4)	NA	NA	3,79 (0,78)
Uchikova [43]	2,6 (0,6)	NA	NA	4,7 (0,7)
Cerneca [44]	3,7 (0,8)	4,1 (0,7)	4,6 (0,8)	5,6 (1,1)
Manten [46]	3,1 [2,7–4,6]	3,9 [3,5–4,3]	4,6 [4,1–4,9]	5,1 [4,4–5,9]
Choi [47]	3,3 (0,5)	3,3 (0,5)	3,8 (0,5)	4,4 (0,5)
Chúng tôi	2,7 (0,4)	3,4 (0,5)	3,7 (0,4)	4,0 (0,3)

Số liệu được trình bày dưới dạng trung bình (độ lệch) hoặc Trung vị [96%CI]

Fibrinogen huyết tương là yếu tố quan trọng trong quá trình cầm máu. Khi có hiện tượng chảy máu, đó chính là yếu tố đông máu đầu tiên tăng vọt lên nồng độ giới hạn. Khi sinh nở, nồng độ fibrinogen ở mức 4-6g/l đủ để cầm máu trong những trường hợp sinh không có biến chứng. Nồng độ fibrinogen huyết tương từ 4g/l khi chuyển dạ được coi là an toàn [108]. Một trong những nguyên nhân chính của tăng nồng độ fibrinogen theo thai kỳ có lẽ là do sự tăng nồng độ estrogen đã kích thích tế bào gan tăng tổng hợp fibrinogen cùng các protein khác [109].

Kết quả theo dõi dọc PT trung bình – thể hiện con đường đông máu ngoại sinh, được trình bày trên Hình 3.4. Hình 3.4 cho thấy PT trung bình thai kỳ 2 thấp hơn thai kỳ 1, thai kỳ 3 tiếp tục giảm thấp hơn thai kỳ 2 và duy trì gần như ổn định đến khi sinh. Như đã bàn luận ở những phần trước, khi

nghiên cứu cắt ngang từng thai kỳ, PT trung bình của nhóm 1 không khác biệt so với nhóm chứng mà chỉ bắt đầu rút ngắn có ý nghĩa thống kê từ thai kỳ 2. Cerneca F, Ricci G, Simeone R năm 2007 [9] nghiên cứu 170 phụ nữ mang thai ở các thời điểm tuần 10, 20, 30, 38, và sau khi sinh 2 ngày cho thấy sự tăng khác biệt có ý nghĩa của PT% có ý nghĩa thống kê được bắt đầu từ tuần thứ 20, sau đó ổn định từ tuần 30 đến lúc sau đẻ. Kết quả này hoàn toàn phù hợp với kết quả của chúng tôi.

Đối với con đường đông máu nội sinh, biểu đồ biểu diễn sự thay đổi APTT trung bình theo thai kỳ cho thấy chỉ số này liên tục giảm từ thai kỳ đầu đến khi chuyển dạ (Hình 3.5). Điều đó có nghĩa là đã thực sự có sự tăng hoạt hóa đông máu theo con đường nội sinh. Mặc dù hiện tượng tăng đông bằng con đường nội sinh bộc lộ sớm hơn con đường ngoại sinh đã được giả thuyết thông qua kết quả nghiên cứu cắt ngang từng thai kỳ, nhưng khi đã có kết quả theo dõi dọc tự đôi chứng trên một nhóm phụ nữ mang thai, chúng tôi cho rằng giả thuyết trên đã được khẳng định chắc chắn hơn. Ibeh N nghiên cứu APTT trung bình ở cả thai kỳ 1, 2 và 3 đều cho kết quả thấp hơn rất có ý nghĩa so với nhóm chứng (lần lượt là $35,59 \pm 4,95$ s, $32,22 \pm 5,79$ s và $29,60 \pm 3,66$ s so với $40,55 \pm 5,95$ s; $p = 0,01$) [96].

Thời gian thromboplastin từng phần hoạt hoá (APTT) thường được sử dụng để đánh giá rối loạn đông máu ở những bệnh nhân bị chảy máu bất thường do thiếu hụt yếu tố đông máu nội sinh, để theo dõi kết quả điều trị bằng liệu pháp chống đông với heparin và để phát hiện các chất ức chế đông máu có xu hướng kéo dài APTT [110]. Các bằng chứng gần đây cho thấy rằng sự rút ngắn APTT có thể phản ánh các hiện tượng trong cơ thể có liên quan đến sự tăng đông [111]. Các bệnh lý khác nhau có rút ngắn APTT cho thấy bất

thường này có liên quan đến sự tăng đáng kể nguy cơ rối loạn huyết khối và tử vong [112]. Các nghiên cứu gần đây cho thấy rằng sự rút ngắn APTT là yếu tố độc lập dự đoán đợt thuyên tắc tĩnh mạch đầu tiên cũng như sự tái phát sau đó [113] nhưng bệnh nguyên của mối liên quan giữa sự rút ngắn APTT và huyết khối động mạch thì vẫn chưa rõ ràng. Nồng độ các yếu tố đông máu huyết tương cao dẫn đến sự mất cân bằng trong đông máu có thể là nguyên nhân của hiện tượng tăng xu hướng hình thành huyết khối. Sự rút ngắn APTT có liên quan đến nồng độ yếu tố VIII (FVIII) và phức hợp thrombin-antithrombin (TAT). Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng nồng độ của hầu hết các yếu tố đông máu có liên quan đến APTT đều tăng trong trường hợp APTT rút ngắn (tức là yếu tố V, VIII, IX, XI, XII). Ngay cả nồng độ và hoạt tính vWF cũng như phospholipid tăng lên trong các trường hợp có rút ngắn APTT [114]. Đặc biệt, các nghiên cứu trước đây đã ghi nhận mức APTT rút ngắn trong thai kỳ [110, 112]. Sự rút ngắn APTT ở phụ nữ có thai một phần có thể được giải thích là do tăng nồng độ FV, FVIII, FIX và FXII [99], [100]. Một vài nhà nghiên cứu cũng đã cố gắng xây dựng các giá trị chuẩn về các thông số đông máu theo thai kỳ [115], nhưng cũng phải thừa nhận rằng những giá trị này được đưa ra tùy thuộc chủng tộc và nền tảng kinh tế-xã hội [8, 116], [75]. Trong thời gian mang thai, nồng độ các yếu tố đông máu V, VII, VIII, IX, X, XII và von Willebrand tăng đáng kể cùng với sự gia tăng rõ rệt nồng độ fibrinogen huyết tương, điều đó phần nào giải thích sự tăng rút ngắn APTT ở phụ nữ mang thai [99, 115]. Sự chuyển hóa triglycerid gây ra bởi estradiol cũng có thể là nguyên nhân của những thay đổi trong đông máu và tiêu fibrin [65].

Như vậy, câu hỏi đặt ra là liệu yếu tố nào của phụ nữ mang thai khiến cho quá trình đông máu tăng dần theo thai kỳ, cả con đường nội sinh, ngoại

sinh và thân chung? Có lẽ câu trả lời chính là sự tăng hoạt tính của hầu hết các yếu tố đông máu theo thai kỳ được thể hiện từ Hình 3.7 đến 3.14 ngoại trừ yếu tố XI. Vậy câu hỏi tiếp theo là điều gì đã khiến các yếu tố đông máu tăng hoạt tính theo từng thai kỳ? Qua tìm hiểu, chúng tôi cho rằng đó là một trong những sự đáp ứng của cơ thể người mẹ với trạng thái thai nghén do tăng bài tiết hormon sinh dục và sự phát triển của rau thai.

Khi mang thai, cơ thể người mẹ có nhiều thay đổi ở tất cả các hệ thống cơ quan nhưng hầu hết các thay đổi đó có liên quan đến sự biến đổi nội tiết của phụ nữ mang thai, đặc biệt là nồng độ estrogen trong thời kỳ mang thai, từ tuần 16 trở đi thì lượng estrogen tăng mạnh. Cùng với sự tăng nồng độ estrogen là sự tăng nồng độ progesterone theo tuổi thai [96, 117]. Phải chăng hai hormon này có vai trò nhất định trong việc tăng hoạt hóa đông máu ở phụ nữ mang thai?

Theo Holmes [90], hoạt tính của các yếu tố IX, X, XII tăng khi mang thai có thể do thay đổi hormon, đặc biệt là tăng nồng độ estrogen vì những thay đổi tương tự cũng đã ghi nhận được ở phụ nữ dùng viên tránh thai đường uống. Estrogen kích thích tổng hợp nhiều protein đông máu cũng như các protein huyết tương khác ví dụ như transferrin, đặc biệt khi tuổi thai từ 20 đến 25 tuần [106].

Các yếu tố đông máu được cho là tăng tổng hợp dưới tác dụng của estrogen như yếu tố II, VII, X và VIII. Kinh điển nhất là yếu tố II được Beller ghi nhận tăng lên trong khi mang thai, đặc biệt tăng khi sinh, khoảng 150% so với bình thường và sẽ quay trở lại nồng độ bình thường khoảng 2-3 ngày sau sinh. Yếu tố VII và yếu tố X cũng là những yếu tố được nghiên cứu nhiều ở phụ nữ mang thai, các yếu tố này tăng lên rất mạnh, thậm chí đến 300% và sự rút ngắn PT của phụ nữ mang thai được giải thích là do sự tăng nồng độ hai

yếu tố này [106]. Yếu tố VIII cũng được ghi nhận tăng lên theo thai kỳ, tăng cao nhất ở thai kỳ 3 và còn giữ nồng độ cao đến ngày thứ 5 sau khi sinh [5]. Ireneusz cho thấy khi sử dụng liệu pháp hormon đường uống làm tăng nồng độ hormon ở gan, kích thích tế bào gan tổng hợp protein, dẫn đến rút ngắn APTT và tăng fibrinogen [109].

Bên cạnh đó, các nghiên cứu liên quan đến nguy cơ huyết khối tĩnh mạch ở những phụ nữ sử dụng thuốc tránh thai đường uống cũng góp phần quan trọng để chứng minh rằng estrogen có khả năng kích thích tổng hợp các yếu tố đông máu và dẫn đến tình trạng tăng đông. Thuốc tránh thai đường uống từ lâu đã được xác định nguy cơ dẫn đến tăng huyết khối tĩnh mạch. Nó làm thay đổi hầu hết các chỉ số đông cầm máu trong huyết tương như các yếu tố đông máu, yếu tố kháng đông và ly giải fibrin. Nguy cơ huyết khối tĩnh mạch tăng từ 0,8/10000 phụ nữ một năm đối với những người không dùng thuốc tránh thai đường uống lên 3,0/10000 đối với phụ nữ có sử dụng các thuốc này. Việc giảm liều estrogen trong viên tránh thai kết hợp ở mức tối thiểu đảm bảo ngừa thai đã làm giảm tác dụng phụ này. Hiện nay người ta đã phát hiện một cách rõ ràng hơn cơ chế sinh học của huyết khối tĩnh mạch khi một loạt các yếu tố nguy cơ được làm rõ: giảm các yếu tố kháng đông sinh lý là yếu tố nguy cơ cao nhất vì làm tăng nguy cơ lên 5-10 lần; yếu tố II, V, VIII và fibrinogen là yếu tố nguy cơ trung bình vì làm tăng nguy cơ lên 2-5 lần, ngoài ra còn một số yếu tố nguy cơ yếu khác. Các yếu tố nguy cơ nhìn chung có liên quan đến sự thay đổi các chất kháng đông hoặc yếu tố đông máu huyết tương, sự thay đổi trạng thái cân bằng giữa các yếu tố đông máu và kháng đông sẽ dẫn đến hình thành huyết khối. Dưới tác dụng của viên tránh thai đường uống, hoạt tính của prothrombin, fibrinogen, yếu tố VII, VIII, X đều tăng lên [109].

Đáng lưu ý là nguy cơ huyết khối tĩnh mạch hầu như chỉ tăng đối với thuốc tránh thai kết hợp, bao gồm cả estrogen và progesteron. Không có nhiều nghiên cứu về viên tránh thai progesteron đơn thuần, nhưng các nghiên cứu bệnh chứng về nguy cơ huyết khối trên phụ nữ dùng viên tránh thai progesteron đơn thuần cho thấy nguy cơ thấp thậm chí là không có nguy cơ. Viên tránh thai progesteron đơn thuần được xếp là ít nguy cơ huyết khối nhất trong các loại thuốc tránh thai với các đường dùng khác nhau như đường uống, dưới da, đặt âm đạo... Tuy nhiên, vì số lượng phụ nữ sử dụng viên tránh thai progesteron đơn thuần không nhiều so với viên tránh thai kết hợp, các tác giả mong muốn có nghiên cứu dịch tễ rộng rãi hơn để xác nhận ưu điểm của loại thuốc này trong việc giảm tác dụng phụ gây tăng đông [109]. Như vậy, qua phân tích các bằng chứng đã có, có lẽ sự tăng hoạt tính của các yếu tố đông máu mà kết quả nghiên cứu này thu được bắt nguồn chủ yếu từ sự tăng bài tiết estrogen của người mẹ trong khi mang thai hơn là liên quan đến vai trò của progesteron.

Một số nghiên cứu khác cũng chỉ ra rằng fibrinogen và các hoạt tính yếu tố VII, VIII, X, XII, vWF đều tăng đáng kể trong quá trình mang thai liên quan đến sự tăng nồng độ estrogen [118], [119]. Vì vậy, phụ nữ có thai thể hiện sự tăng đông, mức độ rút ngắn APTT thậm chí có thể lên tới 4s ở thai kỳ 3 chủ yếu nhờ sự tăng mạnh yếu tố VIII dưới tác dụng của hormon [120].

Ngoài vai trò của estrogen, Darkarel phát hiện ra yếu tố VII được tăng tổng hợp dưới tác dụng của phospholipid rau thai và yếu tố mô [73]. Rau thai là một cơ qua có chứa mạch máu rất phong phú thực hiện chức năng lưu thông máu giữa phụ nữ mang thai và thai nhi. Cấu trúc và chức năng của rau thai, nơi có các gai rau xâm nhập vào tử cung của người mẹ làm phát sinh các vấn đề về đông cầm máu, chủ yếu là nguy cơ xuất huyết, đòi hỏi phải có một

cơ chế đông máu nhanh, hiệu quả và được điều hòa tại chỗ. Tế bào nội mạc mạch máu rau thai và hợp bào lá nuôi có thể tổng hợp được các thành phần đông máu, tham gia không chỉ trong quá trình cầm máu mà còn trong sự phát triển và biệt hóa mạch máu rau thai [32, 121].

Như vậy, có thể giả thuyết rằng với sự tăng nồng độ estrogen và một số yếu tố khác khi mang thai, sự tăng hoạt động của các yếu tố đông máu đã làm cho thời gian đông máu nội sinh và ngoại sinh rút ngắn.

Đáng chú ý là với kết quả được chỉ ra ở Hình 3.15, mặc dù 47 phụ nữ mang thai được lựa chọn đưa vào theo dõi dọc khi có kết quả đông máu vòng đầu ở thai kỳ 1 hoàn toàn bình thường, nhưng các chỉ số đều thay đổi ở các thai kỳ tiếp theo, rõ rệt nhất là số phụ nữ mang thai có giảm SLTC và tăng fibrinogen tăng lên ở mỗi thời điểm theo dõi. Vì vậy, dựa vào kết quả theo dõi dọc của một nhóm phụ nữ mang thai, chúng tôi cho rằng cần làm xét nghiệm đông máu cho PNMT ở cả ba thai kỳ để kịp thời phát hiện các rối loạn đông máu khi thai nhi phát triển.

4.2.1.2. Mối liên quan giữa một số chỉ số đông máu với đặc điểm của bà mẹ, của thai và diễn biến thai nghén.

Các kết quả nghiên cứu đã thu được của chúng tôi cho thấy có sự diễn biến liên tục của các chỉ số xét nghiệm đông máu qua các thai kỳ. Nhưng liệu các diễn biến này có liên quan với yếu tố của bà mẹ mang thai hoặc từ diễn biến của quá trình thai nghén hay không? Kết quả nghiên cứu của chúng tôi mới chỉ bước đầu tìm hiểu sự liên quan giữa một số xét nghiệm đông máu với một vài yếu tố của người mẹ, của thai như số lần mang thai của người mẹ, BMI, tuổi thai.

a) So sánh các chỉ số đông máu vòng đầu và định lượng hoạt tính các yếu tố đông máu giữa phụ nữ mang thai sinh con so và con rạ.

Kết quả so sánh các chỉ số đông máu vòng đầu giữa phụ nữ mang thai sinh con so và con rạ được trình bày trong bảng 3.16. Bảng 3.16 cho thấy SLTC của nhóm phụ nữ mang thai sinh con rạ giảm thấp hơn, PT và APTT cũng có xu hướng rút ngắn so với nhóm sinh con lần đầu với p lần lượt <0,01; 0,001 và 0,01.

Kết quả so sánh định lượng hoạt tính các yếu tố đông máu giữa phụ nữ mang thai sinh con so và con rạ được trình bày trong bảng 3.17. Bảng 3.17 cho thấy, phụ nữ mang thai sinh con rạ có hoạt tính yếu tố II cao hơn nhưng hoạt tính yếu tố XI lại thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với phụ nữ mang thai sinh con so ($p < 0,05$), các yếu tố khác không khác biệt giữa hai nhóm phụ nữ mang thai.

Những kết quả này cho thấy sự đáp ứng với thai nghén của hệ thống đông máu dường như nhạy cảm hơn, nhanh hơn và mạnh hơn đối với những lần mang thai sau. Đáng tiếc là chúng tôi chưa tìm được những kết quả nghiên cứu về vấn đề này của các tác giả trước đây, tuy nhiên Cutis [17] đã công bố rằng kích thước tuyến yên ở lần mang thai thứ hai lớn hơn lần mang thai thứ nhất. Mặc dù tuyến yên to khi mang thai được cho là có nguyên nhân chính từ tăng dòng tế bào bài tiết prolactin, nhưng với kết quả thu được, chúng tôi giả thuyết rằng cũng có thể có sự tăng chuyển hóa, đặc biệt là tăng tổng hợp protein liên quan đến tăng kích thước tuyến yên ở PNMT lần hai trở lên.

Phan Thị Ngọc Bích nghiên cứu về thiếu máu thai kỳ thấy tỷ lệ thiếu máu của PNMT từ lần ba trở đi cao hơn so với các lần trước đó [3]. Một nghiên cứu tiền hành định lượng estradiol (E_2), tỷ lệ E_2 tự do trên phụ nữ mang thai mang thai lần đầu và lần thứ hai của 34 phụ nữ mang thai mang thai đủ tháng, không có các bệnh di truyền. Sau khi hiệu chỉnh bởi tuổi thai,

phụ nữ mang thai mang thai lần đầu có nồng độ cũng như tỷ lệ estradiol tự do và toàn phần cao hơn so với phụ nữ mang thai mang thai lần 2, nhưng sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê. Những phát hiện này giúp khẳng định giả thuyết của nghiên cứu là sự thay đổi nội tiết của phụ nữ mang thai giữa các lần mang thai rất khác nhau. Giả thuyết này có thể là một hướng đi cho các nhà nghiên cứu trong nỗ lực giảm thiểu các bệnh lý của phụ nữ có nguy cơ liên quan đến thai nghén [122].

Như vậy, dù chưa thể đi đến kết luận rõ ràng, nhưng những kết quả nghiên cứu của chúng tôi góp phần gợi mở những nghiên cứu sâu thêm để có thể khẳng định được những sự khác biệt về đáp ứng nội tiết của cơ thể mẹ giữa các lần mang thai nhằm ứng dụng để chăm sóc sức khỏe tốt hơn cho phụ nữ trong thời kì mang thai cũng như trong đời sống nói chung.

b) Mối liên quan giữa một số chỉ số đông máu với đặc điểm của bà mẹ, của thai và diễn biến thai nghén.

**** Mối liên quan giữa tuổi thai với số lượng tiểu cầu***

Biểu đồ 3.1 cho thấy có thể xây dựng được phương trình tuyến tính giữa tuổi thai với số lượng tiểu cầu, phương trình này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ và R^2 là 0,41.

$$\text{Số lượng tiểu cầu} = 294,888 - 27,872 * \log(\text{tuổi thai})$$

Dựa vào phương trình này, chúng tôi hy vọng rằng có thể tính toán được SLTC dự kiến tương ứng với số tuần tuổi thai, từ đó có thể có lưu ý sớm với các trường hợp diễn biến bất thường. Tác giả Liu XH cũng đã xây dựng được phương trình bậc 2 mô tả liên quan giữa trung vị của SLTC với tuổi thai [8].

*** *Mối liên quan giữa tuổi thai với fibrinogen.***

Biểu đồ 3.2 cho thấy có thể xây dựng được phương trình tuyến tính giữa tuổi thai với fibrinogen, phương trình này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ và R^2 là 0,52.

$$\text{Fibrinogen} = 12,967 + 0,2609 * \log(\text{tuổi thai})$$

Tăng fibrinogen theo tuổi thai đã được nhiều tác giả trước đây đề cập đến, tuy nhiên chúng tôi chưa thấy các tác giả đưa ra phương trình để dự đoán nồng độ fibrinogen theo tuổi thai. Với phương trình này, chúng tôi mong muốn đưa ra công cụ dự đoán mức fibrinogen của phụ nữ mang thai phù hợp với tuổi thai, đối chiếu với fibrinogen thực tế để dự đoán nguy cơ chảy máu. Mối liên hệ giữa fibrinogen với tuổi thai cũng được Liu XH phát hiện thông qua một phương trình bậc hai [8].

*** *Mối liên quan giữa PT với hoạt tính các yếu tố II, V, VII, X***

Phương trình tuyến tính giữa PT và hoạt tính yếu tố II, V, VII, X đã được xây dựng:

$$PT = 12,0836 - 0,00126 * II - 0,000898 * V - 0,41 * VII + 0,0017 * X$$

$$p < 0,0001; R^2 = 0,69$$

Sự liên quan giữa hoạt tính các yếu tố tham gia con đường đông máu ngoại sinh với PT đã được xác định từ lâu, tuy nhiên, nhìn vào phương trình này, có thể thấy rằng sự thay đổi PT phụ thuộc nhiều nhất vào sự thay đổi yếu tố VII, tiếp đến là yếu tố X. Thời gian PT rút ngắn cũng từng được đề cập là do sự tăng lên của yếu tố VII và yếu tố X, nhưng kết quả của chúng tôi thể hiện cụ thể mối liên quan này bằng phương trình tuyến tính đã được đưa ra [47], [106].

****Mối liên quan giữa APTT với hoạt tính các yếu tố VIII, IX, XI, XII.***

Phương trình tuyến tính giữa APTT và yếu tố VIII, IX, XI, XII đã được xây dựng như sau:

$$\text{APTT} = 29,869 - 0,03141 * \text{VIII} - 0,0169 * \text{IX} + 0,00014 * \text{XI} + 0,00587 * \text{XII}$$

$$p < 0,001; R^2 = 0,38$$

Phương trình này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ và R^2 là 0,38.

Nghiên cứu của Tripodi A cho biết, sự rút ngắn APTT liên quan đến nồng độ yếu tố VIII và phức hợp thrombin-antithrombin (TAT). Các nghiên cứu cũng chỉ ra rằng nồng độ các yếu tố liên quan đến APTT tăng khi APTT rút ngắn (như yếu tố V, VIII, IX, XI, XII) [110],[123]. Việc rút ngắn APTT ở PNMT có thể giải thích phần nào bởi sự tăng các yếu tố kể trên [124]. Phương trình chúng tôi thu được giúp làm rõ mối quan hệ giữa các chỉ số này, trong đó sự thay đổi hoạt tính yếu tố VIII giúp giải thích rõ nhất sự biến đổi của APTT.

****Mối liên quan giữa fibrinogen huyết tương với BMI của phụ nữ mang thai thuộc nhóm 3.***

Khi tiến hành tìm hiểu mối liên quan giữa nồng độ fibrinogen huyết tương với BMI của phụ nữ mang thai, chúng tôi thấy ở nhóm phụ nữ mang thai ba tháng cuối (nhóm 3), hai đại lượng này có sự liên quan với nhau thể hiện qua phương trình như sau:

$$\text{Fibrinogen} = 3,11 + 0,035 \times \text{BMI}$$

Phương trình có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$ và r là 0,28. Phương trình cho thấy có thể dự đoán được nồng độ fibrinogen theo BMI của người mẹ.

Xu hướng tăng đông ở phụ nữ mang thai thể hiện ở cả tăng các yếu tố đông máu và fibrinogen đồng thời giảm các yếu tố kháng đông, sự kết hợp

này trở thành một yếu tố thuận lợi để hình thành huyết khối tĩnh mạch. Trong số 33 phụ nữ mang thai tử vong liên quan đến huyết khối tĩnh mạch, nhóm tác giả của William M đã nhận thấy có 18 phụ nữ mang thai xếp vào nhóm béo phì [125]. Nhóm nghiên cứu của Micheal Beckman cho kết quả rằng nồng độ fibrinogen huyết tương của nhóm phụ nữ mang thai có BMI > 30 cao hơn có ý nghĩa so với nhóm phụ nữ mang thai có BMI < 30. Các tác giả này ghi nhận có mối tương quan trung bình giữa fibrinogen và BMI của phụ nữ mang thai ba tháng cuối ($r=0,4$) cũng như sự tăng nồng độ fibrinogen theo mức độ béo phì [126]. Các nghiên cứu trước đó cũng chỉ ra rằng béo phì làm tăng nguy cơ huyết khối tĩnh mạch 4-5 lần so với bình thường [127],[128]. Kết quả của chúng tôi cũng ghi nhận được một mối tương quan có ý nghĩa thống kê giữa fibrinogen với BMI của phụ nữ mang thai và xây dựng được một phương trình hồi quy tuyến tính giữa hai đại lượng này. Kết quả này cho phép dự đoán nồng độ fibrinogen dựa vào BMI của phụ nữ mang thai, đồng thời cũng cảnh báo rằng phụ nữ mang thai duy trì một mức tăng cân thích hợp để hạn chế nguy cơ huyết khối có thể dẫn đến những tai biến nguy hiểm cho bà mẹ và thai nhi.

4.2.2. Bàn luận rối loạn đông máu ở phụ nữ mang thai TSG và mối liên quan giữa các chỉ số đông máu đối với nguy cơ TSG

Khi tiến hành nghiên cứu này, trong số 254 phụ nữ mang thai được thu thập ở nhóm 3, chúng tôi thấy có 16 trường hợp tiền sản giật ở mức độ nhẹ. Đặc điểm các xét nghiệm đông máu của nhóm đối tượng này được mô tả ở bảng 3.18 đến 3.23. Kết quả cho thấy, ở nhóm phụ nữ mang thai ba tháng cuối có TSG, SLTC giảm thấp ($p<0,01$), fibrinogen giảm và APTT rút ngắn có ý nghĩa thống kê so với phụ nữ mang thai ba tháng cuối ($p <0,05$). Trong số 16 phụ nữ mang thai, có 10 phụ nữ mang thai giảm số lượng tiểu cầu dưới

150G/L, 6 phụ nữ mang thai rút ngắn APTT. Khi định lượng hoạt tính các yếu tố đông máu, chúng tôi thấy hoạt tính các yếu tố VII, VIII, IX thấp hơn còn hoạt tính yếu tố XII tăng có ý nghĩa thống kê ở nhóm phụ nữ mang thai có TSG so với phụ nữ mang thai ba tháng cuối với p đều <0,05.

Rối loạn đông máu là một trong những biến chứng đe dọa tính mạng nhất của tiền sản giật và sản giật. Sự tiến triển của rối loạn đông máu làm gia tăng đáng kể những tổn hại của tiền sản giật và sản giật. Bản thân rối loạn đông máu có thể chính là một phần nguyên nhân sinh bệnh, nhưng cũng có thể là hậu quả của các biến chứng khác như thai lưu, rau bong non... Rối loạn đông máu có thể là nguyên nhân của khoảng 15% các trường hợp phụ nữ mang thai tử vong do sản giật [129, 130].

Để thăm dò rối loạn đông máu trong TSG, đã từng có nhiều xét nghiệm được đề xuất như antithrombin III, D-dimer, tỷ lệ yếu tố VII hoạt hóa..., đặc biệt là ở các nước phát triển [131]. Tuy vậy, các xét nghiệm thường quy định hướng rối loạn đông máu cho đến nay vẫn là: giảm SLTC, PT, APTT kéo dài và giảm nồng độ fibrinogen, hoặc khi điều kiện không cho phép, ít nhất việc đếm SLTC được coi là chỉ số cơ bản nhằm đánh giá nguy cơ rối loạn đông máu trong tiền sản giật nặng [132] [133], tuy nhiên giá trị ngưỡng để chẩn đoán của chỉ số này vẫn còn tranh cãi giữa các nghiên cứu [133, 134].

Với kinh nghiệm của các nghiên cứu đã dẫn, việc sử dụng bộ xét nghiệm đông máu cơ bản cho phụ nữ mang thai như trong nghiên cứu của chúng tôi là phù hợp cả về giá trị chẩn đoán cũng như điều kiện kinh tế ở Việt Nam. Trong nghiên cứu của chúng tôi, việc phát hiện ra 16 phụ nữ mang thai có TSG trong số đó có 10 phụ nữ mang thai có giảm SLTC dưới ngưỡng 150G/L và cả 10 phụ nữ mang thai này chưa từng đến khám thai tại Bệnh viện,

chỉ siêu âm thai tại các phòng khám tư nhân và cuối thai kỳ 3 mới đến khám làm hồ sơ đăng ký sinh tại bệnh viện. Một nghiên cứu được tiến hành ở Nigeria với 14% phụ nữ mang thai TSG có giảm tiểu cầu và phần lớn trong số này cũng không được phát hiện sớm nhờ quy trình quản lý thai nghén chặt chẽ của bệnh viện. Điều này cho thấy việc quản lý thai nghén một cách hệ thống là cực kỳ cần thiết, đóng vai trò quan trọng trong việc phát hiện sớm những rối loạn bệnh lý trong thai kỳ.

Nghiên cứu của Ramanathan J, Sibai BM năm 1989 cho thấy SLTC giảm có ý nghĩa thống kê ở nhóm TSG so với nhóm chứng ($p < 0,0001$). Trong nhóm TSG có 7,5% có SLTC giảm $< 100G/l$. Nếu phụ nữ mang thai bị TSG, có biểu hiện phù nặng kết hợp với SLTC $< 100G/l$ thì có nguy cơ rau bong non rất cao [46]. Ngô Văn Tài ghi nhận nếu một phụ nữ mang thai trên 45 tuổi, có SLTC $< 100G/l$, kết hợp với phù nặng thì phụ nữ mang thai này có nguy cơ rau bong non được dự báo là 56,4% [135]. Trần Thị Khảm năm 2008 nghiên cứu một số chỉ số hoá sinh và huyết học ở sản phụ TSG tại Bệnh viện phụ sản trung ương cho thấy tiểu cầu $< 150G/l$ tương ứng TSG nặng, tiểu cầu $> 150G/l$ tương ứng TSG nhẹ [12]. Hoàng Hương Huyền năm 2010 cho thấy tỷ lệ phụ nữ mang thai có SLTC giảm $< 150G/l$ ở nhóm TSG (30,77%) tăng hơn so với nhóm không có TSG (7,35%) có ý nghĩa thống kê [7].

Nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra rằng những phụ nữ mang thai giảm SLTC có nguy cơ mắc TSG cao hơn so với phụ nữ mang thai không có giảm tiểu cầu 19 lần. Như vậy có thể thấy rằng theo dõi SLTC trong thai kỳ không chỉ có ý nghĩa dự phòng chảy máu mà còn là một chỉ số dự báo nguy cơ TSG cho PNMT.

Tỷ lệ giảm tiểu cầu ở phụ nữ mang thai TSG kết hợp với rối loạn các chỉ số đông máu khác trong nghiên cứu của chúng tôi gồm giảm fibrinogen là 20%, rút ngắn APTT là 30% cao hơn hầu hết các tác giả khác như Barker là 2% [136], Sharma là 14,7% [129], điều này có thể do số đối tượng của chúng tôi thu được chưa đủ lớn, mặt khác, đặc điểm quần thể khác nhau, tính cá thể cũng như các hệ thống phân tích khác nhau dẫn đến sự khác biệt về kết quả giữa các nghiên cứu.

Trong số 10 phụ nữ mang thai giảm tiểu cầu, chỉ có 2 phụ nữ mang thai giảm fibrinogen và 3 phụ nữ mang thai có APTT rút ngắn. Một số nghiên cứu chỉ ra rằng khi SLTC dưới 80G/L có liên quan chặt chẽ đến sự thay đổi các chỉ số đông máu khác, đặc biệt là sự bất thường của APTT và fibrinogen. Mức độ tiểu cầu giảm càng mạnh thì mức độ rối loạn đông máu và các hậu quả tiếp theo càng nặng nề, có thể do sự suy giảm về số lượng và chức năng của tiểu cầu trở thành tín hiệu báo động một chuỗi sự kiện liên quan đến đông máu, cầm máu vì tiểu cầu hoạt hóa đóng vai trò quan trọng trong từng giai đoạn của đông máu và cầm máu [137]. Theo Martin JN Jr, TSG xuất hiện tình trạng tăng đông, biểu hiện là tăng quá trình tạo fibrin, tăng hoạt hoá hệ thống tiêu fibrin, tăng hoạt hoá tiểu cầu và giảm số lượng tiểu cầu [42]. Một trong những nguyên nhân quan trọng của TSG là tổn thương và biến đổi chức năng của tế bào nội mô. Các dạng tổn thương của TSG gồm: tiểu cầu kết dính vào tế bào nội mạch thay đổi cấu trúc ở giương bánh rau và ở mạch máu bao quanh tử cung làm mất chức năng vận chuyển bình thường của tế bào nội mạch. Tế bào nội mạch bị tổn thương sẽ gây kết dính tiểu cầu và phóng thích ra các chất gây hoạt hoá đông máu [53, 138].

Bên cạnh SLTC, nồng độ fibrinogen huyết tương từ lâu cũng được coi là một dấu hiệu dự báo cho TSG [38] Nghiên cứu của Trần Thị Khảm năm 2008 về fibrinogen ở sản phụ TSG cho thấy fibrinogen $<2\text{g/l}$ tương ứng với TSG nặng, fibrinogen $>2\text{g/l}$ tương ứng TSG nhẹ [12]. Tác giả Hoàng Hương Huyền (2010) cho thấy tỷ lệ phụ nữ mang thai có nồng độ fibrinogen $<2\text{g/l}$ ở nhóm TSG cao hơn nhóm không có TSG có ý nghĩa thống kê. Ngoài ra, tác giả Hoàng Hương Huyền còn cho thấy có sự tương quan nghịch giữa protein niệu với nồng độ Fibrinogen ở phụ nữ mang thai có dấu hiệu TSG, mối liên quan này là liên quan tương đối chặt chẽ ($r = -0,530$) [7]. Tuy nhiên, Osmanagoaglu MA, Ozeren M, Bozkaya năm 2005 [72] nghiên cứu 20 trường hợp TSG nhẹ, 25 trường hợp TSG nặng và 45 phụ nữ mang thai bình thường, không có THA, kết quả là không thấy sự khác biệt giữa nồng độ fibrinogen giữa các nhóm. Bahia NJ cũng cho rằng không cần thiết định lượng fibrinogen trong tiền sản giật nặng nếu không có biểu hiện lâm sàng của chảy máu hoặc một tình trạng có thể gây rối loạn đông máu [139] Như vậy, có thể thấy các kết quả nghiên cứu về fibrinogen ở phụ nữ mang thai tiền sản giật giữa các tác giả chưa hoàn toàn thống nhất. Trong nghiên cứu của chúng tôi, các phụ nữ mang thai TSG có nồng độ fibrinogen thấp hơn so với phụ nữ mang thai cùng tuổi thai nhưng số phụ nữ mang thai có mức fibrinogen dưới 2g/l chỉ là 2 phụ nữ mang thai, vì vậy rất cần nghiên cứu thêm trên nhóm lớn hơn để có thể khẳng định ý nghĩa của chỉ số này trong theo dõi TSG.

Một chỉ số trong nghiên cứu của chúng tôi có kết quả chưa phù hợp với các nghiên cứu tham khảo, đó là APTT. Phần lớn các nghiên cứu đều chỉ ra APTT kéo dài trên phụ nữ mang thai TSG, thậm chí trên 40s [137, 139]. Trong khi đó, APTT của nhóm nghiên cứu chúng tôi đã tiến hành lại thấp hơn

nhóm chứng, đặc biệt chỉ có 2 phụ nữ mang thai có rAPTT <0,8 và không có ai rAPTT > 1,2. Đáng tiếc là trong các nghiên cứu trước, các tác giả không đưa ra kết quả định lượng hoạt tính các yếu tố đông máu. Kết quả của chúng tôi cho thấy hoạt tính yếu tố XII đặc biệt tăng mạnh so với nhóm chứng, là các phụ nữ mang thai nhóm thai kỳ 3 vốn dĩ đã có hoạt tính yếu tố XII cao hơn so với phụ nữ không mang thai. Như vậy có sự phù hợp giữa việc tăng hoạt tính yếu tố XII với rút ngắn APTT ở nghiên cứu của chúng tôi, kết quả của những thay đổi này sẽ dẫn đến tăng đông máu theo con đường nội sinh và phù hợp với bối cảnh tăng đông nói chung của phụ nữ mang thai tiền sản giật. Giá trị OR chỉ ra rằng phụ nữ mang thai rút ngắn APTT có nguy cơ TSG cao hơn 9 lần so với phụ nữ mang thai không có TSG. Tuy nhiên, để kết luận về kết quả này thì cần tiến hành nghiên cứu trên số lượng phụ nữ mang thai lớn hơn với thiết kế nghiên cứu phù hợp. Với nghiên cứu này, số lượng phụ nữ mang thai TSG mới chỉ là 16 và chỉ được xét nghiệm tại một thời điểm cho nên chúng tôi chỉ xin dừng ở mức ghi nhận hiện tượng.

KẾT LUẬN

1. Đặc điểm một số chỉ số đông máu của PNMT qua các thai kỳ

❖ Về các chỉ số xét nghiệm đông máu vòng đầu

- SLTC trung bình của PNMT ở tất cả các thời điểm đều thấp hơn phụ nữ không mang thai có ý nghĩa thống kê.
- Nồng độ fibrinogen huyết tương trung bình của PNMT ở tất cả các thời điểm đều cao hơn phụ nữ không mang thai có ý nghĩa thống kê.
- PT trung bình của PNMT rút ngắn so với phụ nữ không mang thai từ thai kỳ 2.
- APTT trung bình của PNMT rút ngắn so với phụ nữ không mang thai từ thai kỳ đầu.

❖ Về định lượng hoạt tính các yếu tố đông máu:

- Hoạt tính trung bình các yếu tố VII, VIII, IX, X và XII tăng so với phụ nữ không mang thai có ý nghĩa thống kê ở thai kỳ 2 và 3.
- Hoạt tính trung bình các yếu tố II, V và XI giảm so với phụ nữ không mang thai.

2. Diễn biến một số chỉ số đông máu qua các thai kỳ và mối liên quan với một số đặc điểm của phụ nữ mang thai

❖ Về diễn biến một số chỉ số đông máu qua các thai kỳ

- SLTC trung bình và APTT trung bình giảm dần từ thai kỳ đầu đến thời điểm chuyển dạ.
- Nồng độ fibrinogen huyết tương trung bình tăng dần từ thai kỳ đầu đến thời điểm chuyển dạ.

- PT trung bình giảm từ đầu đến thai kỳ 3, ổn định đến khi chuyển dạ.
- Hoạt tính trung bình các yếu tố đông máu tăng dần từ thai kỳ đầu đến thời điểm chuyển dạ, ngoại trừ yếu tố XI.
- Số lượng phụ nữ mang thai giảm SLTC và tăng nồng độ fibrinogen huyết tương tăng dần từ thai kỳ đầu đến khi chuyển dạ.

❖ Về mối liên quan giữa một số chỉ số đông máu với đặc điểm của PNMT

* Mối liên quan giữa tuổi thai với số lượng tiểu cầu:

$$\text{Số lượng tiểu cầu} = 294,888 - 27,872 * \log(\text{tuổi thai})$$

* Mối liên quan giữa tuổi thai với nồng độ fibrinogen.

$$\text{Fibrinogen} = 12,967 + 0,2609 * \log(\text{tuổi thai})$$

* Có mối tương quan giữa PT với hoạt tính các yếu tố II, V, VII, X, trong đó sự thay đổi hoạt tính yếu tố VII giải thích rõ nhất thay đổi của PT.

* Có mối tương quan giữa APTT với hoạt tính các yếu tố VIII, IX, XI, XII, trong đó sự thay đổi yếu tố IX giải thích rõ nhất sự thay đổi APTT.

* Mối liên quan giữa nồng độ fibrinogen huyết tương với BMI của phụ nữ mang thai thuộc nhóm 3: $\text{Fibrinogen} = 3,11 + 0,035 \times \text{BMI}$

❖ Về đặc điểm đông máu của phụ nữ mang thai TSG và mối liên quan giữa các chỉ số đông máu với nguy cơ TSG

- Phụ nữ mang thai TSG có SLTC trung bình, nồng độ fibrinogen huyết tương trung bình và APTT trung bình giảm so với PNMT bình thường có tuổi thai tương đương.

- Phụ nữ mang thai giảm SLTC có nguy cơ TSG cao gấp 19 lần phụ nữ mang thai không giảm SLTC.

- Phụ nữ mang thai có APTT rút ngắn có nguy cơ TSG cao gấp 9 lần so với phụ nữ mang thai không có APTT rút ngắn.

KIẾN NGHỊ

1. Phụ nữ mang thai cần được theo dõi, kiểm tra các chỉ số đông máu theo từng thai kỳ nhằm phát hiện sớm những rối loạn đông máu có thể gây biến chứng nguy hiểm.
2. Nên xây dựng giá trị tham chiếu về các chỉ số đông máu cho PNMT vì việc sử dụng chung giá trị tham chiếu với người bình thường là không phù hợp với trạng thái tăng đông ở PNMT.
3. Cần nghiên cứu thêm về rối loạn đông máu ở phụ nữ mang thai có TSG, giúp cho quá trình chẩn đoán sớm, tiên lượng và điều trị được tốt hơn.

**DANH MỤC CÔNG TRÌNH BÀI BÁO ĐÃ CÔNG BỐ
CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. Phan Thị Minh Ngọc, Đỗ Tiến Dũng, Nguyễn Tuấn Tùng, Vũ Văn Trường, Phạm Quang Vinh (2012), Một số đặc điểm xét nghiệm máu ở phụ nữ mang thai ba tháng đầu tại Hà Nội, *Tạp chí Y học Việt Nam*, số đặc biệt, tháng 4/2012, tập 392, 28-32.
2. Phan Thị Minh Ngọc, Nguyễn Thị Thu Phương, Lê Ngọc Hưng, Phạm Quang Vinh (2014), Sự thay đổi một số chỉ số đông máu ở phụ nữ mang thai ba tháng cuối và yếu tố liên quan, *Tạp chí Sinh lý học*, 18 (3), 19-23.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ môn Sản - Trường Đại học Y Hà Nội *Bài giảng Sản phụ khoa tập 1*, Hà Nội.
2. Phạm Văn Linh, Cao Ngọc Thành (2016). *Sản phụ khoa*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
3. Khan KS, Wojdyla D, e.a. Say L (2016). WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet*, 367,1066–1074.
4. Cantwell R, Clutton-Brock T, e.a. Cooper G (2011). Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006–2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *BJOG*, 118(Suppl 1),1–203.
5. Creanga AA, Berg C, e.a. Syverson C (2015). Pregnancy-related mortality in the United States, 2006–2010. *Obstet Gynecol*, 2015,5-12.
6. Thái Danh Tuyên (2003). *Nghiên cứu một số chỉ số đông cầm máu trong tan máu miễn dịch*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội.
7. Hoàng Hương Huyền (2010). *Nghiên cứu tình trạng đông cầm máu ở phụ nữ có thai 3 tháng cuối*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội.
8. Liu XH, Jiang YM, Shi H và cộng sự (2009). Prospective, sequential, longitudinal study of coagulation changes during pregnancy in Chinese women. *Gynaecol Obstet*, 105(3),240-243.
9. Federico Cerneca (1997). Coagulation and fibrinolysis changes in normal pregnancy. *European Journal of Obstetrics and Gynecology*, 73(1),31-36.
10. Boehlen, F. (2006). Thrombocytopenia during pregnancy. Importance, diagnosis and management. *Hamostaseologie*, 26(1),72-74; quiz 75-78.

11. Đoàn Thị Bé Hùng (2007). *Tỷ lệ và nguyên nhân các rối loạn đông máu thường gặp trong sản khoa tại Bệnh viện Hùng Vương*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh.
12. Trần Thị Khảm, Ngô Văn Tài (2008). *Nghiên cứu một số chỉ số hoá sinh và huyết học ở sản phụ tiền sản giật tại Bệnh viện phụ sản trung ương từ 7/2006 đến 6/2008*, Luận văn tốt nghiệp bác sĩ chuyên khoa cấp II, Đại học Y Hà Nội.
13. Bộ môn Sinh lý học (2017). *Sinh lý học, Sách dùng cho đào tạo Bác sĩ Đa khoa*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
14. Cung Thị Tý (2004). Cơ chế đông cầm máu và các xét nghiệm thăm dò. *Bài giảng Huyết học- Truyền máu*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 228-235.
15. Trí, N.A. (2002). Sinh lý quá trình đông máu. *Đông máu ứng dụng trong lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 40-64.
16. Nguyễn Anh Trí (2002). *Đông máu- ứng dụng trong lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
17. Curtis G.B, Schuler J (2011). *Your Pregnancy Week by week*, Da Capo Press, USA,
18. <http://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/Z00-Z99/Z30-Z39/Z34->
xem ngày
19. Handwerker S, Freemark M (2000). The roles of placental growth hormone and placental lactogen in the regulation of human fetal growth and development. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 13(343)
20. Wolf HJ, Ebenbichler CF, Huter O et al (2000). Fetal leptin and insulin levels only correlate in large-for-gestational age infants. *Eur J Endocrinol* 142(623)

21. Dubicke A, Akerud A, Sennstrom M (2008). Different secretion patterns of matrix metalloproteinases and IL-8 and effect of corticotropin-releasing hormone in preterm and term cervical fibroblasts. *Mol Hum Reprod*, 14(11),641-647.
22. Khatun S, Kanayama N, Belayet H et al (2000). Increased concentrations of plasma neuropeptide Y in patients with eclampsia and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, (182),896.
23. Samuel I. Parry (2008). *Placental Protein Hormones*, Glob. libr. women's med,
24. Csapo AI, Pulkkinen MO, Ruttner B et al (1972). The significance of the human corpus luteum in pregnancy maintenance. I. Preliminary studies. *Am J Obstet Gynecol*, 112(1061)
25. F.K. Beller, C.E. (1982). The coagulation and fibrinolytic enzyme system in pregnancy and in the puerperium. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 13(3)
26. Niraj Yanamandra, Edwin Chandrarahan (2012). Anatomical and physiological changes in pregnancy and their implications in clinical practice. *Obstetric and Intrapartum Emergencies: A Practical Guide to Management*, Cambridge University Press,
27. Ueland K (1976). Maternal cardiovascular hemodynamics. VII. Intrapartum blood volume changes. *Am J Obstet Gynecol*, 126(671)
28. Taylor DJ, Lind T (1979). Red cell mass during and after normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 86(364–70)
29. Sanjay Datta, Bhavani Shankar Kodali, Scott Segal (1967). Maternal physiological Changes During Pregnancy, Labor, and the Postpartum Period *Obstet Gynecol* 98(393)

30. Candice K Silversides, Jack M Colman (2007). Physiological changes in pregnancy. *Physiological changes in pregnancy*,
31. Kirsty Dundas, M. MRCOG (2003). Obstetrics - the physiological changes *Hospital Pharmacist*, 10,242-254.
32. Lanir N, Aharon A, Brenner B (2003). Procoagulant and anticoagulant mechanisms in human placenta. *Semin Thromb Hemost*, 29(2),175-184.
33. Trần Hán Chúc (1990). *Nhiễm độc thai nghén*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
34. American College of Obstetricians and Gynecologists (1996). *ACOG technical bulletin no. 219. Hypertension in pregnancy*, American College of Obstetricians and Gynecologists, Washington DC.
35. Joanne L.S (1994). Risk factors for sever pre-eclampsia. *Am. J. gynecol Obstet*, 83,356-361.
36. Hall, J.E. (2016). *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*, Philadelphia, Pa. : Saunders/Elsevier,
37. Mai Thế Trạch (1999). *Hệ thống renin-angiotensin-aldosteron. Nội tiết học đại cương*, Nhà xuất bản Sài Gòn,
38. Ngô Văn Tài (2006). *Tiền sản giật và sản giật*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
39. Hadd B, Sibai B.M (1990). Chronic hypertension in pregnancy. *Am. Med*, 31(4),146-252.
40. Đặng Anh Linh (2005). *Nghiên cứu nồng độ Kali, natri, ure, glucose, protein trong huyết thanh và lượng protein trong nước tiểu ở thai phụ bị tiền sản giật có tuổi thai từ 28 tuần trở lên*, Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú bệnh viện, Đại học Y Hà Nội.
41. Dreyfus M et al (1999). HELLP Syndrome. *J. Gynécol. Ostét. Biol. Reprod*, 26,9-15.

42. Perry, K.G., Jr., J.N. Martin, Jr. (1992). Abnormal hemostasis and coagulopathy in preeclampsia and eclampsia. *Clin Obstet Gynecol*, 35(2),338-350.
43. Heilmann, L., W. Rath, K. Pollow (2007). Hemostatic abnormalities in patients with severe preeclampsia. *Clin Appl Thromb Hemost*, 13(3),285-291.
44. Fay RA, Hughes AO, Farron NT (1983). Platelets in pregnancy: Hyperdestruction in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 61,238–240.
45. Ahmed Y, Van Iddekinge, Paul và cộng sự (1993). Retrospective analysis of platelet numbers and volumes in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol*, 100,216–220.
46. Piazzè Juan, Gioia Stefano, Spagnuolo Antonella và cộng sự (2011). Platelets in pregnancy. *J Prenat Med*, 5(4),90-92.
47. Missfelder-Lobos H, L.C. Teran E, Albaiges G và cộng sự (2002). Platelet changes and subsequent development of pre-eclampsia and fetal growth restriction in women with abnormal uterine artery Doppler screening. *Ultrasound Obstet Gynecol*, (19),443–448.
48. Stubbs TM, Lazarchick J, Van Dorsten JP và cộng sự (1986). Evidence of accelerated platelet production and consumption in nonthrombocytopenic pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 155(263–265)
49. Trudinger BJ (1976). Platelets and intrauterine growth retardation in preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol*, 83,284–286.
50. Whigham KAE, Howie PW, Drummond AH và cộng sự (1978). Abnormal platelet function in pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol*, 85,28–32.

51. Boneu B, Fournie A, Sie P và cộng sự (1980). Platelet production time, uricemia and some hemostasis tests in pre-eclampsia. *J Obstet Gynecol Reprod Biol*, (11),85–94.
52. Karpatkin S (1969). Heterogeneity of human platelets. II. Functional evidence suggestive of young and old platelets. *J Clin Invest*, (48),1083.
53. Guzin K, Tomruk S, Tuncay YA và cộng sự (2005). The relation of increased uterine artery blood flow resistance and impaired trophoblast invasion in pre-eclamptic pregnancies. *Arch Gynecol Obstet*, (272),283–288.
54. Howarth S, Marshall LR, Barr AL và cộng sự (1999). Platelet indexes during normal pregnancy and pre-eclampsia. *Br J Biomed Sci*, (56),20–22.
55. Polanowska-Grabowska R, Sanghamitra R, Gear ARL (1992). Adhesion efficiency, platelet density and size. *Br J Haematol*, (82),715–720.
56. Varol E, Akcay S, Icli A và cộng sự (2010). Mean platelet volume in patients with prehypertension and hypertension. *Clin Hemorheol Microcirc*, (45),67–72.
57. Stekkinger E, Zandstra M, Peeters LL và cộng sự (2009). Early –onset preeclampsia and the prevalence of postpartum metabolic syndrome. *Obstet Gynecol*, (114),1076–1084.
58. Bellart J, Gilabert R, Miralles RM và cộng sự (1998). Endothelial cell markers and fibrinopeptide A to D-dimer ratio as a measure of coagulation and fibrinolysis balance in normal pregnancy. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, (46),17-21.

59. Walker MC, Garner PR, Keely EJ và cộng sự (1997). Changes in activated protein C resistance during normal pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, (177),162-169.
60. Sørensen JD, Secher NJ, Jespersen J (1995). Perturbed (procoagulant) endothelium and deviations within the fibrinolytic system during the third trimester of normal pregnancy. A possible link to placental function. *ACTA Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* (74),257-261.
61. Salvatore Andrea Mastrolia, Moshe Mazor, Giuseppe Loverro và cộng sự (2014). Placental vascular pathology and increased thrombin generation as mechanisms of disease in obstetrical syndromes. *Gynecology and Obstetrics Hematology*, (231),490-495.
62. Bor O, A.N., Yakut A, Sarhus F, Kose S (2000). Late hemorrhagic disease of the newborn. *Pediatr Int*, 42(1),64-66.
63. RA, B. (1984). Corticosteroids including prednisone. *Clin Nutr Rev*, 4(3),34-35.
64. Chaiworapongsa T, Yoshimatsu J, Espinoza J và cộng sự (2002). Evidence of in vivo generation of thrombin in patients with small-for-gestational-age fetuses and pre-eclampsia. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, (11),153-168.
65. Bremme KA (2003). Haemostatic changes in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, (16),153-168.
66. Lockwood CJ (2006). Pregnancy-associated changes in the hemostatic system. *Clinical Obstetrics and Gynecology* (49),836-843.
67. Hayashi M, Inoue T, Hoshimoto K và cộng sự (2002). Characterization of five marker levels of the hemostatic system and endothelial status in normotensive pregnancy and pre-eclampsia. *European Journal of Haematology*, (69),297-302.

68. Kobayashi T, Sumimoto K, Tokunaga N và cộng sự (2002). Coagulation index to distinguish severe preeclampsia from normal pregnancy. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, (28),495-500.
69. Erez O, Romer R, Vaisbuch E và cộng sự (2009). Changes in amniotic fluid concentration of thrombin–antithrombin III complexes in patients with preterm labor: evidence of an increased thrombin generation. *Journal of Maternal–Fetal and Neonatal Medicine*, (22),971-982.
70. Gómez R, R.R., Nien JK, Medina L, Carstens M, Kim YM, ChaiworapongsaT, Espinoza J, González R. (2005). Idiopathic vaginal bleeding during pregnancy as the only clinical manifestation of intrauterine infection. . *Journal of Maternal–Fetal and Neonatal Medicine*, 18,31-37.
71. Osterud, B., S.I. Rapaport (1977). Activation of factor IX by the reaction product of tissue factor and factor VII: additional pathway for initiating blood coagulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 74(12),5260-5264.
72. Osmanagoaglu MA, Ozeren M, Bozkaya (2005). Coagulation inhibitor in preeclamptic pregnant women. *Archives of gynecology and obstetrics*, 271(3),227- 230.
73. A.J. Butwick, Goodnough (2015). Transfusion and coagulation management in major obstetric hemorrhage. *Curr Opin Anaesthesiol*, 28(3),275-284.
74. Huissoud C, Carrabin N, Benchaib M (2009). Coagulation assessment by rotation thrombelastometry in normal pregnancy. *Thromb Haemost*, (101),755–761.
75. Uchikova EH, Ledjev II (2005). Changes in haemostasis during normal pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, (119),185-188.

76. Cerneca F, Ricci G, Simeone R (1997). Coagulation fibrinolysis changes in normal pregnancy Increased levels of procoagulants and reduced levels of inhibitors during pregnancy induce a hypercoagulable state, combined with a reactive fibrinolysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*, (73),31-36.
77. Manten GT, Franx A, Sikkema JM (2004). Fibrinogen and high molecular weight fibrinogen during and after normal pregnancy. *Thromb Res*, (114),19-23.
78. Charbit B, Mandelbrot L, Samain E (2007). The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost*, (5),266-273.
79. Cortet M, Deneux-Tharaux C, Dupont C (2012). Association between fibrinogen level and severity of postpartum haemorrhage: secondary analysis of a prospective trial. *Br J Anaesth*, (108),984-989.
80. De Lloyd L, Bovington R, Kaye A (2011). Standard haemostatic tests following major obstetric haemorrhage. *Int J Obstet Anesth*, (20),135-141.
81. Steve Kitchen, Angus Mccraw, Marión Echenagucia (2010). *A laboratory manual, second edition, diagnosis of hemophilia and other bleeding disorders, world federation of hemophilia*,
82. Yulia Marchenko. *Multiple-imputation analysis using Stata's mi command*. in 2009 UK Stata Users Group Meeting. 2009. England.
83. Karin Biering, Niels henrik hjollund, Morten Frydenberg (2015). Using multiple imputation to deal with missing data and attrition in longitudinal studies with repeated measures of patient-reported outcomes. *Clinical Epidemiology*, 5(7),91-106.

84. Mark Lunt (2011). *A Guide to Imputing Missing Data with Stata*
85. Leila R. Zelnick, Laurie J. Morrison, Sean M. Devlin và cộng sự (2014). Addressing the Challenges of Obtaining Functional Outcomes in Traumatic Brain Injury Research: Missing Data Patterns, Timing of Follow-Up, and Three Prognostic Models. *JOURNAL OF NEUROTRAUMA*, 31,1029–1038.
86. Burrows RF, Kelton JG (1993). Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. *N Engl J Med* 329(1463),e6.
87. Federici, L., K. Serraj, F. Maloisel và cộng sự (2008). [Thrombocytopenia during pregnancy: from etiologic diagnosis to therapeutic management]. *Presse Med*, 37(9),1299-1307.
88. Levi M (2009). Disseminated intravascular coagulation (DIC) in pregnancy and the peri-partum period. *Thromb Res*, 123(Suppl.2),S63e64.
89. de Moerloose P, Amiral J, Vissac AM và cộng sự (1998). Longitudinal study on activated factors XII and VII levels during normal. *Br J Haematol*, 100(1),40-44; Pike, A.C., A.M. Brzozowski, S.M. Roberts và cộng sự (1999). Structure of human factor VIIa and its implications for the triggering of blood coagulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96(16),8925-8930.
90. Holmes VA, Wallace JM (2005). Haemostasis in normal pregnancy: a balancing act? *Biochem Soc Trans*, 33(Pt 2),428-432.
91. ; Davies JR, Fernando R, Hallworth SP (2007). Hemostatic function in healthy pregnant and preeclamptic women: an assessment using the platelet function analyzer (PFA-100) and thromboelastograph. *Anesth Analg*, 104(2),416-420.

92. Emsley, J., P.A. McEwan, D. Gailani (2010). Structure and function of factor XI. *Blood*, 115(13),2569-2577.
93. Gailani, D., S.B. Smith (2009). Structural and functional features of factor XI. *J Thromb Haemost*, 7 Suppl 1,75-78.
94. Ekaterina H. Uchikova (2004). Changes in haemostasis during normal pregnancy. *European Journal of Obstetrics and Gynecology*, 119(2),185-188.
95. Szecsi PB, Jorgensen M, Klajnbard A và cộng sự (2010). Haemostatic reference intervals in pregnancy. *Thromb Haemost*, 103(4),718-727.
96. Ibeh N, Okocha CE, Aneke CJ và cộng sự (2015). Normal pregnancy and coagulation profile: from the first through the third trimester. *Niger J Med*, 24(1),54-57.
97. Gresele, P. (2008). *Platelets in hematologic and cardiovascular disorders: a clinical handbook.*, Cambridge University Press. , Cambridge, UK.
98. Shreeve, N.E., J.A. Barry, L.R. Deutsch và cộng sự (2016). Changes in thromboelastography parameters in pregnancy, labor, and the immediate postpartum period. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 134(3),290-293.
99. Ibeh N, O.C., Aneke CJ, Onah CE, Nwosu AO, Nkwazema KA. (2015;). Normal pregnancy and coagulation profile: from the first through the third trimester. . *Niger J Med.*, 24(1) 54-57.
100. Pughikumo O C , Pughikumo DT , Iyalla C (2015). Platelet Indices in Pregnant Women in Port Harcourt, Nigeria. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences* 14(3),2279-0853.

101. R Hutt , SO Oguniyi , MH Sullivan M và cộng sự (1994). Increased platelet volume and aggregation precede the onset of preeclampsia. *Obstet Gynecol*, (83),146-149.
102. Giles C (1981). The platelet count and mean platelet volume. *Br J Haematol*, (48),31-37.
103. S Dadhich , S Agrawal , M Soni và cộng sự (2012). Predictive Value of Platelet Indices in Development of Preeclampsia. *J South Asian Feder Obst Gynae*, 4(1),17-21.
104. B Artunc Ulkumen , HG Pala , ES Calik và cộng sự (2014). Can mean platelet volume and platelet distribution width be possible markers for ectopic pregnancy and tubal rupture? (MPV and PDW in ectopic pregnancy). *Pak J Med Sci*, 30(2),352-355.
105. Ramsay, M. (2018). *The Obstetric Hematology Manual*, Cambridge University Press, UK.
106. Beller, F.K., C. Ebert (1982). The coagulation and fibrinolytic enzyme system in pregnancy and in the puerperium. *European Journal of Obstetrics & Gynecology*, 13(3),177-197.
107. Anthony P. Fletcher, N.K.A., Robert Burstein. (1989). The influence of pregnancy upon blood coagulation and plasma fibrinolytic enzyme function. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 134(7),743-751.
108. Rayment, R. (2018). *The Obstetric Hematology Manual* Cambridge University Press, UK.
109. Ireneusz Połać, Marta Borowiecka, Agnieszka Wilamowska và cộng sự (2012). Coagulation and fibrinolytic parameters in women and the effects of hormone therapy; comparison of transdermal and oral administration. *Hormone Therapy*, 29(2),165-168.

110. Tripodi A, Mannucci PM (2006). Activated partial thromboplastin time (APTT). New indications for an old test? *J ThrombHaemost*, 4(4),750-751.
111. Ten Boekel E, B.M., Vrieling GJ, Liem R, Hendriks H, de Kieviet W. (2007). Detection of shortened activated partial thromboplastin times: an evaluation of different commercial reagents. . *Thromb Res.*, 121(3),361-367.
112. Mina A, F.E., Mohammed S, Koutts J. (2010). A laboratory evaluation into the short activated partial thromboplastin time. *Blood Coagul Fibrinolysis.*, 21(2),152-157.
113. Lippi G, S.G., Ippolito L, Franchini M, Favaloro EJ. (2010). Shortened activated partial thromboplastin time: causes and management. . *Blood Coagul Fibrinolysis.*, 21(5) 459-63.,459-463.
114. Korte W, C.S., Lefkowitz JB. (2000). Short Activated Partial Thromboplastin Times Are Related to Increased Thrombin Generation and an Increased Risk for Thromboembolism. *Am J Clin Pathol.*, 113(1),123-127.
115. Hammerova L, C.J., Drobny J, Batorova A. (2014;). Longitudinal evaluation of markers of hemostasis in pregnancy. . *Bratisl LekListy.*, 115(3): ,140-144.
116. Szecsi PB, J.M., Klajnbard A, Andersen MR, Colov NP, Stender S. (2010;). Haemostatic reference intervals in pregnancy. . *Thromb Haemost.*, 103(4): ,718-727.
117. Levitz M, Young BK (1977). Estrogens in pregnancy. *Vitam Horm*, 35(109); Pepe G, A. E (2008). Steroid Endocrinology of Pregnancy. Journal, DOI: 10.3843/GLOWM.10311.

118. de Boer K, ten Cate JW, Sturk A và cộng sự (1989). Enhanced thrombin generation in normal and hypertensive pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 160(1),95–100.
119. Surabhi Chandra , Anil Kumar Tripathi, Sanjay Mishra và cộng sự (2012). Physiological Changes in Hematological Parameters During Pregnancy *Indian J Hematol Blood Transfus*, 28(3),144–146.
120. Ramsay Margaret (2010). *Normal hematological changes during pregnancy and the puerperium*. In: Pavord S, Hunt B (eds) *The obstetric hematology manual*, Cambridge University Press, Cambridge.
121. Naomi Lanir, A.A., Benjamin Brennermd (2003). Haemostatic mechanisms in human placenta. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 16(2),183-195.
122. Leslie Bernstein, Robert H. Depue, Ronald K. Ross và cộng sự (1986). Higher Maternal Levels of Free Estradiol in First Compared to Second Pregnancy: Early Gestational Differences². *Journal of the National Cancer Institute*, 76(6),1035–1039.
123. Mina A, Favalaro EJ, Mohammed S và cộng sự (2010). A laboratory evaluation into the short activated partial thromboplastin time. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 21(2),152-157.
124. Hammerova L, Chabada J, Drobny J và cộng sự (2014). Longitudinal evaluation of markers of hemostasis in pregnancy. *Bratisl LekListy*, 115(3),140-144.
125. William M Hague, G.A.D. (2003). Risk factors for thrombosis in pregnancy. *Best Practice and Research Clinical Haematology*, 16(2),197-210.
126. Michael Beckman, D.R. (2012). Obesity-related coagulation changes in pregnancy. *Thrombosis*, 129,204-206.

127. James AH, J.M., B. LR (2006). Venous Thromboembolism during pregnancy and postpartum period: incidence, risk factors and mortality. *Am J Obstet Gynecol*, 194,1311-1315.
128. Larsen TB, S.H., Gislum M (2007). Maternal smoking, obesity and risk of venous thromboembolism during pregnancy and puerperium: a population-based nested case-control study. *Thrombosis Res*, 120,505-509.
129. Sharma SK, P.J., Whitten CW, Padakandla UB, Landers DF. (1999). Assessment of Changes in Coagulation in Parturients with Pre-eclampsia using Thromboelastography. *Anaesthesiology*, 90,385-390.
130. Jahromi BN, R.S. (2009). Coagulation Factors in Severe Pre-eclampsia. *IRCMJ*, 11,321-324; Mackay AP, B.C., Atrash HK. (2001). Pregnancy-related Mortality from Pre-eclampsia and Eclampsia. *Obstet Gynaecol*, 97,533-538; Cunningham GF, L.J., Bloom LS, Hauth CJ, Gilstrap L, Westrom DK. (2005). *Hypertensive Disorders in Pregnancy*, McGraw-Hill Medical Publishing Division, New York.
131. Perry KG Jr, M.J.J. (1992). Abnormal Hemostasis and Coagulopathy in Pre-eclampsia and Eclampsia. *Clin Obstet Gynaecol*, 35,338-350; EF., M. (2000). Disseminated Intravascular Coagulation. *Clin Lab Sci*, 13,239-245; Cunningham GF, L.J., Bloom LS, Harith CJ, Gilstrap L, Westrom DK, editors. (2005). *Thromboembolic Disorders*, McGraw Hill Medical Publishing Division, New York; Cunningham GF, L.J., Bloom LS, Harith CJ, Gilstrap L, Westrom DK, editors. (2005). *Haematological Disorders.*, McGraw Hill Medical Publishing Division, New York.

132. Jambhulkar S, S.A., Shrivastava R, Deshmukh K. (2001). Coagulation Profile in Pregnancy Induced Hypertension. . *Indian J Hematol Blood Transfus*, 19,3-5; Barron WM, H.P., Hibbard JU, Fisher S. (1999). Reducing Unnecessary Coagulation Testing in Hypertensive Disorders of Pregnancy. . *Obstet Gynaecol*, 94,364-370.
133. Leduc L, W.J., Kirshon B, Mitchell P, Cotton DB. (1992). Coagulation Profile in Severe Pre-eclampsia. . *Obstet Gynaecol*, 79 14-18.
134. Okogbenin SA, E.J., Omorogbe F, Okogbo F, Okonta PI, Ohihoin AG. (2010). Eclampsia in Irrua Specialist Teaching Hospital: A five-year review. *Niger J Clin Pract* 13,149-153; Roomer R, H.B., Janssen HL, de Kneqt RJ. (2010). Thrombocytopenia and the Risk of Bleeding during Treatment with peginterferon alfa and Ribavirin for Chronic Hepatitis C. . *J Hepatol*, 53,455-459.
135. Ngô Văn Tài (2001). *Nghiên cứu một số yếu tố tiên lượng trong nhiễm độc thai nghén*, Luận án tiến sĩ Y học,
136. Barker P, C.C. (1991). Coagulation Screening before Epidural Analgesia in Pre-eclampsia. . *Anaesthesia*, 46,64-67.
137. Awolola O O, E.N.O. (2016). Determination of coagulopathy complicating severe preeclampsia and eclampsia with platelet count in a University Hospital, South-South, Nigeria. . *Trop J Obstet Gynaecol*, 33,179-184.
138. Dusse LM, Rios DR, Pinheiro MB và cộng sự (2011). Pre-eclampsia: relationship between coagulation, fibrinolysis and inflammation. *Clin Chim Acta*, 412(1-2),17-21; Gynecologists, A.C.o.O.a. (2013). *Hypertension in pregnancy*, 409 12th Street SW, Washington.
139. Bahia Namavar Jahromi, S.R. (2009). Coagulation factors in severe preeclampsia. *IRCMJ*, 11(3),321-324.

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Phan Thị Minh Ngọc, nghiên cứu sinh khóa 30, Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Sinh lý học, xin cam đoan:

1. Đây là Luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của GS.TS. Phạm Quang Vinh và PGS.TS. Lê Ngọc Hưng
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp nhận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này

Hà Nội, ngày 28 tháng 10 năm 2018

Người viết cam đoan

Phan Thị Minh Ngọc

DANH MỤC VIẾT TẮT

APTT	Activated Partial Thromboplastin Time (thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa)
BMI	Body Mass Index (chỉ số khối cơ thể)
ĐMVĐ	Đông máu vòng đầu
HMWK	High molecule weigh kininogen (kininogen trọng lượng phân tử cao)
PGI ₂	Prostacyclin
PNMT	Phụ nữ mang thai
PK	Prekallikrein
PT	Prothrombin time (thời gian prothrombin)
SLTC	Số lượng tiểu cầu
TF	Tissue Factor (yếu tố mô)
TSG	Tiền sản giật
TXA ₂	Thromboxan A ₂
vWf	Yếu tố von Willebrand

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. Sinh lý quá trình cầm máu	3
1.1.1. Giai đoạn cầm máu thì đầu	3
1.1.2. Giai đoạn đông máu huyết tương	6
1.1.3. Giai đoạn tiêu sợi huyết	10
1.1.4. Các chất ức chế đông máu sinh lý	12
1.2. Một số xét nghiệm đông máu và ý nghĩa lâm sàng	13
1.2.1. Đếm số lượng tiểu cầu	13
1.2.2. Thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa	13
1.2.3. Thời gian prothrombin	14
1.2.4. Định lượng fibrinogen	15
1.2.5. Định lượng hoạt tính các yếu tố đông máu II, V, VII, X	15
1.2.6. Định lượng hoạt tính các yếu tố đông máu VIII, IX, XI, XII	16
1.3. Các giai đoạn của thai kỳ và những đáp ứng của cơ thể người mẹ khi thai ...	16
1.3.1. Các giai đoạn của thai kỳ	16
1.3.2. Những thay đổi đáp ứng của cơ thể người mẹ khi mang thai	17
1.4. Các tai biến sản khoa thường gặp	24
1.4.1. Chảy máu sau đẻ	24
1.4.2. Tiền sản giật	25
1.5. Tình hình nghiên cứu về đông máu ở phụ nữ mang thai	29
1.5.1. Nghiên cứu trên thế giới	29
1.5.2. Nghiên cứu trong nước	33
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	36
2.1. Thiết kế nghiên cứu	36
2.1.1. Nghiên cứu mô tả cắt ngang có đối chứng cho các nhóm phụ nữ mang thai theo các thai kỳ.	36

2.1.2. Nghiên cứu theo dõi dọc, so sánh tự đối chứng cho nhóm phụ nữ mang thai được theo dõi diễn biến các chỉ số đông máu theo thai kỳ.....	37
2.1.3. Nghiên cứu bệnh – chứng về các chỉ số đông máu ở nhóm phụ nữ mang thai TSG và nhóm phụ nữ mang thai khỏe mạnh.....	38
2.2. Các chỉ số nghiên cứu.....	38
2.3. Quy trình nghiên cứu.....	39
2.4. Phương tiện và vật liệu nghiên cứu.....	39
2.5. Các kỹ thuật xét nghiệm và tiêu chuẩn đánh giá.....	40
2.6. Xử lý số liệu.....	42
2.7. Đạo đức nghiên cứu.....	44
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	45
3.1. Đặc điểm một số chỉ số đông máu của phụ nữ mang thai qua các thai kỳ. ..	45
3.1.1. Mô tả một số đặc điểm về đối tượng nghiên cứu.....	45
3.1.2. Kết quả của nghiên cứu mô tả cắt ngang về đặc điểm một số chỉ số đông máu của phụ nữ mang thai qua các thai kỳ:	47
3.2. Diễn biến một số chỉ số đông máu qua các thai kỳ và mối tương quan với một số đặc điểm của phụ nữ mang thai.....	57
3.2.1. Kết quả nghiên cứu theo dõi dọc diễn biến một số chỉ số đông máu qua các thai kỳ và mối tương quan với một số đặc điểm của phụ nữ mang thai	57
3.2.2. Kết quả nghiên cứu bệnh – chứng về một số yếu tố nguy cơ tiền sản giật. 71	
Chương 4: BÀN LUẬN.....	75
4.1. Bàn luận về đặc điểm một số chỉ số đông máu của phụ nữ mang thai qua các thai kỳ.....	75
4.1.1. Bàn luận về đối tượng và phương pháp nghiên cứu	75
4.1.2. Bàn luận về đặc điểm một số chỉ số đông máu của phụ nữ mang thai qua các thai kỳ	76

4.2. Bàn luận về diễn biến một số chỉ số đông máu qua các thai kỳ và mối tương quan với một số đặc điểm của phụ nữ mang thai.	91
4.2.1. Kết quả nghiên cứu theo dõi dọc diễn biến một số chỉ số đông máu qua các thai kỳ và mối tương quan với một số đặc điểm của PNMT.	91
4.2.2. Bàn luận rối loạn đông máu ở phụ nữ mang thai TSG và mối liên quan giữa các chỉ số đông máu đối với nguy cơ TSG.....	106
KẾT LUẬN	112
KIẾN NGHỊ	114
DANH MỤC CÔNG TRÌNH BÀI BÁO ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1:	Các yếu tố tham gia đông máu huyết tương.....	6
Bảng 3.1:	Một số đặc điểm của phụ nữ mang thai trong nhóm nghiên cứu	45
Bảng 3.2:	Đặc điểm sinh con so và con rạ của sản phụ	46
Bảng 3.3:	Mức độ TSG của các phụ nữ mang thai được phát hiện trong nghiên cứu.....	47
Bảng 3.4:	Một số chỉ số đông máu vòng đầu trung bình của nhóm 1.	47
Bảng 3.5:	Số phụ nữ mang thai có thay đổi chỉ số đông máu vòng đầu ở nhóm 1	48
Bảng 3.6:	Kết quả định lượng hoạt tính trung bình một số YTĐM nhóm 1.....	48
Bảng 3.7:	Số phụ nữ mang thai có thay đổi hoạt tính yếu tố đông máu ở nhóm 1	49
Bảng 3.8:	Một số chỉ số đông máu vòng đầu trung bình của nhóm 2.	50
Bảng 3.9:	Số phụ nữ mang thai có thay đổi chỉ số đông máu vòng đầu ở nhóm 2	51
Bảng 3.10:	Kết quả định lượng hoạt tính trung bình một số YTĐM nhóm 2. ...	52
Bảng 3.11:	Số PNMT có thay đổi hoạt tính yếu tố đông máu ở nhóm 2.....	53
Bảng 3.12:	Một số chỉ số đông máu vòng đầu trung bình của nhóm 3.	54
Bảng 3.13:	Số PNMT có thay đổi chỉ số đông máu vòng đầu ở nhóm 3.....	55
Bảng 3.14:	Kết quả định lượng hoạt tính trung bình một số YTĐM nhóm 3. ...	55
Bảng 3.15:	Số PNMT có thay đổi hoạt tính yếu tố đông máu ở nhóm 3.....	56
Bảng 3.16:	So sánh các chỉ số đông máu vòng đầu trung bình giữa phụ nữ mang thai sinh con so và con rạ.....	64
Bảng 3.17:	So sánh định lượng hoạt tính trung bình các yếu tố đông máu giữa phụ nữ mang thai sinh con so và con rạ trên cả ba nhóm nghiên cứu.....	65

Bảng 3.18.	Số lượng phụ nữ mang thai nhóm TSG và nhóm chứng theo tuổi thai.	71
Bảng 3.19.	Kết quả xét nghiệm một số chỉ số đông máu vòng đầu trung bình của nhóm phụ nữ mang thai ba tháng cuối có TSG.	72
Bảng 3.20.	Các loại biến đổi chỉ số đông máu ở PNMT tiền sản giật.....	73
Bảng 3.21.	Mối liên quan giữa giảm SLTC với TSG.	73
Bảng 3.22.	Mối liên quan giữa rút ngắn ATPP với TSG.	74
Bảng 3.23.	Kết quả xét nghiệm định lượng hoạt tính trung bình một số yếu tố đông máu nhóm phụ nữ mang thai ba tháng cuối có TSG.	74
Bảng 4.1.	So sánh SLTC trung bình theo thai kỳ giữa nghiên cứu của chúng tôi với nghiên cứu trên phụ nữ mang thai Nigeria.....	92
Bảng 4.2.	So sánh về SLTC của phụ nữ mang thai trong các quần thể nghiên cứu khác nhau	93
Bảng 4.3.	Nồng độ fibrinogen ở phụ nữ mang thai các thai kỳ và phụ nữ không mang thai	95

DANH MỤC CÁC HÌNH, BIỂU ĐỒ

Hình 3.1.	Biểu đồ tỷ lệ % PNMT được thu nhận trong từng thai kỳ.	45
Hình 3.2.	Biểu đồ tỷ lệ % phụ nữ mang thai TSG được phát hiện trong nhóm 3.	46
Hình 3.3.	Biểu đồ diễn biến của SLTC trung bình qua các thời điểm theo dõi.	57
Hình 3.4.	Biểu đồ diễn biến của PT trung bình qua các thời điểm theo dõi. ...	57
Hình 3.5.	Biểu đồ diễn biến của APTT trung bình qua các thời điểm theo dõi. ...	58
Hình 3.6.	Biểu đồ diễn biến của nồng độ fibrinogen trung bình qua các thời điểm theo dõi.	58
Hình 3.7.	Biểu đồ diễn biến hoạt tính trung bình yếu tố II qua các thai kỳ	59
Hình 3.8.	Biểu đồ diễn biến hoạt tính trung bình yếu tố V qua các thai kỳ	59
Hình 3.9.	Diễn biến hoạt tính trung bình yếu tố VII qua các thai kỳ.	60
Hình 3.10.	Diễn biến hoạt tính trung bình yếu tố VIII qua các thai kỳ.	60
Hình 3.11.	Biểu đồ diễn biến hoạt tính trung bình yếu tố IX qua các thai kỳ.	61
Hình 3.12.	Biểu đồ diễn biến hoạt tính trung bình yếu tố X qua các thai kỳ	61
Hình 3.13.	Diễn biến hoạt tính trung bình yếu tố XI qua các thai kỳ.	62
Hình 3.14.	Diễn biến hoạt tính trung bình yếu tố XII qua các thai kỳ.	62
Hình 3.15.	Biểu đồ số PNMT có biến đổi các chỉ số ĐMVD qua thai kỳ ...	63
Biểu đồ 3.1.	Phương trình tuyến tính giữa tuổi thai với số lượng tiểu cầu	66
Biểu đồ 3.2.	Phương trình tuyến tính giữa tuổi thai với Fibrinogen.	67
Biểu đồ 3.3.	Phương trình tuyến tính giữa PT và hoạt tính yếu tố II, V, VII, X.	68
Biểu đồ 3.4.	Phương trình tuyến tính giữa APTT và yếu tố VIII, IX, XI, XII	69
Biểu đồ 3.5.	Phương trình tuyến tính giữa nồng độ fibrinogen huyết tương với BMI của phụ nữ mang thai ở nhóm phụ nữ mang thai ba tháng cuối.	70